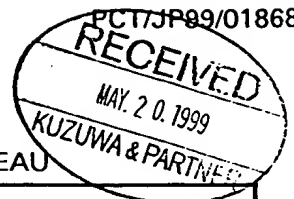


# PATENT COOPERATION TREATY



PCT

## NOTIFICATION OF RECEIPT OF RECORD COPY

(PCT Rule 24.2(a))

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

KUZUWA, Kiyoshi  
Kuzuwa & Partner  
Patent Attorneys  
Sogo Kojimachi Dai-ichi Building  
2, Kojimachi 3-chome, Chiyoda-ku  
Tokyo 102-0083  
JAPON

Date of mailing (day/month/year) 05 May 1999 (05.05.99)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference FP-330/PCT	International application No. PCT/JP99/01868

The applicant is hereby notified that the International Bureau has received the record copy of the international application as detailed below.

Name(s) of the applicant(s) and State(s) for which they are applicants:

HISAMITSU PHARMACEUTICAL CO., INC. (for all designated States except US)  
KURITA, Hisakazu et al (for US)

International filing date : 08 April 1999 (08.04.99)  
Priority date(s) claimed : 17 April 1998 (17.04.98)  
Date of receipt of the record copy  
by the International Bureau : 26 April 1999 (26.04.99)  
List of designated Offices :

EP : AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE  
National : AU, CA, CN, KR, US

### ATTENTION

The applicant should carefully check the data appearing in this Notification. In case of any discrepancy between these data and the indications in the international application, the applicant should immediately inform the International Bureau.

In addition, the applicant's attention is drawn to the information contained in the Annex, relating to:

- ☒ time limits for entry into the national phase
- ☒ confirmation of precautionary designations
- ☒ requirements regarding priority documents

A copy of this Notification is being sent to the receiving Office and to the International Searching Authority.

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland  Facsimile No. (41-22) 740.14.35	Authorized officer:  M. Sakai  Telephone No. (41-22) 338.83.38
--	--



## INFORMATION ON TIME LIMITS FOR ENTERING THE NATIONAL PHASE

The applicant is reminded that the "national phase" must be entered before each of the designated Offices indicated in the Notification of Receipt of Record Copy (Form PCT/IB/301) by paying national fees and furnishing translations, as prescribed by the applicable national laws.

The time limit for performing these procedural acts is **20 MONTHS** from the priority date or, for those designated States which the applicant elects in a demand for international preliminary examination or in a later election, **30 MONTHS** from the priority date, provided that the election is made before the expiration of 19 months from the priority date. Some designated (or elected) Offices have fixed time limits which expire even later than 20 or 30 months from the priority date. In other Offices an extension of time or grace period, in some cases upon payment of an additional fee, is available.

In addition to these procedural acts, the applicant may also have to comply with other special requirements applicable in certain Offices. **It is the applicant's responsibility** to ensure that the necessary steps to enter the national phase are taken in a timely fashion. Most designated Offices do not issue reminders to applicants in connection with the entry into the national phase.

For detailed information about the procedural acts to be performed to enter the national phase before each designated Office, the applicable time limits and possible extensions of time or grace periods, and any other requirements, see the relevant Chapters of Volume II of the PCT Applicant's Guide. Information about the requirements for filing a demand for international preliminary examination is set out in Chapter IX of Volume I of the PCT Applicant's Guide.

GR and ES became bound by PCT Chapter II on 7 September 1996 and 6 September 1997, respectively, and may, therefore, be elected in a demand or a later election filed on or after 7 September 1996 and 6 September 1997, respectively, regardless of the filing date of the international application. (See second paragraph above.)

Note that only an applicant who is a national or resident of a PCT Contracting State which is bound by Chapter II has the right to file a demand for international preliminary examination.

## CONFIRMATION OF PRECAUTIONARY DESIGNATIONS

This notification lists only specific designations made under Rule 4.9(a) in the request. It is important to check that these designations are correct. Errors in designations can be corrected where precautionary designations have been made under Rule 4.9(b). The applicant is hereby reminded that any precautionary designations may be confirmed according to Rule 4.9(c) before the expiration of 15 months from the priority date. If it is not confirmed, it will automatically be regarded as withdrawn by the applicant. There will be no reminder and no invitation. Confirmation of a designation consists of the filing of a notice specifying the designated State concerned (with an indication of the kind of protection or treatment desired) and the payment of the designation and confirmation fees. Confirmation must reach the receiving Office within the 15-month time limit.

## REQUIREMENTS REGARDING PRIORITY DOCUMENTS

For applicants who have not yet complied with the requirements regarding priority documents, the following is recalled.

Where the priority of an earlier national, regional or international application is claimed, the applicant must submit a copy of the said earlier application, certified by the authority with which it was filed ("the priority document") to the receiving Office (which will transmit it to the International Bureau) or directly to the International Bureau, before the expiration of 16 months from the priority date, provided that any such priority document may still be submitted to the International Bureau before that date of international publication of the international application, in which case that document will be considered to have been received by the International Bureau on the last day of the 16-month time limit (Rule 17.1(a)).

Where the priority document is issued by the receiving Office, the applicant may, instead of submitting the priority document, request the receiving Office to prepare and transmit the priority document to the International Bureau. Such request must be made before the expiration of the 16-month time limit and may be subjected by the receiving Office to the payment of a fee (Rule 17.1(b)).

If the priority document concerned is not submitted to the International Bureau or if the request to the receiving Office to prepare and transmit the priority document has not been made (and the corresponding fee, if any, paid) within the applicable time limit indicated under the preceding paragraphs, any designated State may disregard the priority claim, provided that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.

Where several priorities are claimed, the priority date to be considered for the purposes of computing the 16-month time limit is the filing date of the earliest application whose priority is claimed.







From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION CONCERNING  
SUBMISSION OR TRANSMITTAL  
OF PRIORITY DOCUMENT

(PCT Administrative Instructions, Section 411)

To:

KUZUWA, Kiyoshi  
Kuzuwa & Partner  
Patent Attorneys  
Sogo Kojimachi Dai-ichi Building  
2, Kojimachi 3-chome, Chiyoda-ku  
Tokyo 102-0083  
JAPON

Date of mailing (day/month/year) 02 June 1999 (02.06.99)	
Applicant's or agent's file reference FP-330/PCT	IMPORTANT NOTIFICATION
International application No. PCT/JP99/01868	International filing date (day/month/year) 08 April 1999 (08.04.99)
International publication date (day/month/year) Not yet published	Priority date (day/month/year) 17 April 1998 (17.04.98)
Applicant HISAMITSU PHARMACEUTICAL CO., INC. et al	

1. The applicant is hereby notified of the date of receipt (except where the letters "NR" appear in the right-hand column) by the International Bureau of the priority document(s) relating to the earlier application(s) indicated below. Unless otherwise indicated by an asterisk appearing next to a date of receipt, or by the letters "NR", in the right-hand column, the priority document concerned was submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b).
2. This updates and replaces any previously issued notification concerning submission or transmittal of priority documents.
3. An asterisk(\*) appearing next to a date of receipt, in the right-hand column, denotes a priority document submitted or transmitted to the International Bureau but not in compliance with Rule 17.1(a) or (b). In such a case, the attention of the applicant is directed to Rule 17.1(c) which provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.
4. The letters "NR" appearing in the right-hand column denote a priority document which was not received by the International Bureau or which the applicant did not request the receiving Office to prepare and transmit to the International Bureau, as provided by Rule 17.1(a) or (b), respectively. In such a case, the attention of the applicant is directed to Rule 17.1(c) which provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.

<u>Priority date</u>	<u>Priority application No.</u>	<u>Country or regional Office or PCT receiving Office</u>	<u>Date of receipt of priority document</u>
17 April 1998 (17.04.98)	10/122758	JP	31 May 1999 (31.05.99)

The International Bureau of WIPO  
34, chemin des Colombettes  
1211 Geneva 20, Switzerland

Facsimile No. (41-22) 740.14.35

Authorized officer

Carlos Naranjo

GAN

Telephone No. (41-22) 338.83.38



## PATENT COOPERATION TREATY

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING  
OF A CHANGE(PCT Rule 92bis.1 and  
Administrative Instructions, Section 422)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

KUZUWA, Kiyoshi  
Kuzuwa & Partner  
Sogo Kojimachi Dai-ichi Building  
2, Kojimachi 3-chome, Chiyoda-ku  
Tokyo 102-0083  
JAPON

RECEIVED

MAR 22 2000

KUZUWA &amp; PARTNER

Date of mailing (day/month/year) 09 May 2000 (09.05.00)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference FP-330/PCT	
International application No. PCT/JP99/01868	International filing date (day/month/year) 08 April 1999 (08.04.99)

## 1. The following indications appeared on record concerning:

☒ the applicant      ☒ the inventor      ☐ the agent      ☐ the common representative

## Name and Address

KURITA, Hisakazu, TATEISHI, Tetsuro  
CHONO, Hideharu, HIGO, Naruhito  
Hisamitsu Pharmaceutical Co., Inc.  
25-11, Kannondai 1-chome  
Tsukuba-shi  
Ibaraki 305-0856  
Japan

State of Nationality  
JPState of Residence  
JP

Telephone No.

Facsimile No.

Teleprinter No.

## 2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☐ the person      ☐ the name      ☒ the address      ☐ the nationality      ☐ the residence

## Name and Address

KURITA, Hisakazu TATEISHI, Tetsuro  
CHONO, Hideharu HIGO, Naruhito  
Hisamitsu Pharmaceutical Co., Inc.  
Tsukuba Research Laboratories  
25-11, Kannondai 1-chome  
Tsukuba-shi  
Ibaraki 305-0856  
Japan

State of Nationality  
JPState of Residence  
JP

Telephone No.

Facsimile No.

Teleprinter No.

## 3. Further observations, if necessary:

## 4. A copy of this notification has been sent to:

☒ the receiving Office      ☐ the designated Offices concerned  
☐ the International Searching Authority      ☒ the elected Offices concerned  
☒ the International Preliminary Examining Authority      ☐ other:

The International Bureau of WIPO  
34, chemin des Colombettes  
1211 Geneva 20, Switzerland

Facsimile No.: (41-22) 740.14.35

Authorized officer

Jean-Marie McAdams

Telephone No.: (41-22) 338.83.38



NOV. 8/1999

REGISTERED PATENT

## PCT

NOTICE INFORMING THE APPLICANT OF THE  
COMMUNICATION OF THE INTERNATIONAL  
APPLICATION TO THE DESIGNATED OFFICES

(PCT Rule 47.1(c), first sentence)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

KUZUWA, Kiyoshi  
Kuzuwa & Partner  
Sogo Kojimachi Dai-ichi Building  
2, Kojimachi 3-chome, Chiyoda-ku  
Tokyo 102-0083  
JAPON

Date of mailing (day/month/year) 28 October 1999 (28.10.99)		
Applicant's or agent's file reference FP-330/PCT		IMPORTANT NOTICE
International application No. PCT/JP99/01868	International filing date (day/month/year) 08 April 1999 (08.04.99)	Priority date (day/month/year) 17 April 1998 (17.04.98)
Applicant HISAMITSU PHARMACEUTICAL CO., INC. et al		

1. Notice is hereby given that the International Bureau has communicated, as provided in Article 20, the international application to the following designated Offices on the date indicated above as the date of mailing of this Notice:

AU,CN,EP,KR,US

In accordance with Rule 47.1(c), third sentence, those Offices will accept the present Notice as conclusive evidence that the communication of the international application has duly taken place on the date of mailing indicated above and no copy of the international application is required to be furnished by the applicant to the designated Office(s).

2. The following designated Offices have waived the requirement for such a communication at this time:

CA

The communication will be made to those Offices only upon their request. Furthermore, those Offices do not require the applicant to furnish a copy of the international application (Rule 49.1(a-bis)).

3. Enclosed with this Notice is a copy of the international application as published by the International Bureau on 28 October 1999 (28.10.99) under No. WO 99/53906

**REMINDER REGARDING CHAPTER II (Article 31(2)(a) and Rule 54.2)**

If the applicant wishes to postpone entry into the national phase until 30 months (or later in some Offices) from the priority date, a demand for international preliminary examination must be filed with the competent International Preliminary Examining Authority before the expiration of 19 months from the priority date.

It is the applicant's sole responsibility to monitor the 19-month time limit.

Note that only an applicant who is a national or resident of a PCT Contracting State which is bound by Chapter II has the right to file a demand for international preliminary examination.

**REMINDER REGARDING ENTRY INTO THE NATIONAL PHASE (Article 22 or 39(1))**

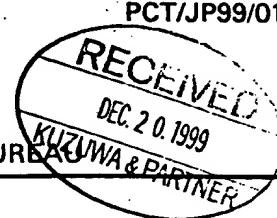
If the applicant wishes to proceed with the international application in the national phase, he must, within 20 months or 30 months, or later in some Offices, perform the acts referred to therein before each designated or elected Office.

For further important information on the time limits and acts to be performed for entering the national phase, see the Annex to Form PCT/IB/301 (Notification of Receipt of Record Copy) and Volume II of the PCT Applicant's Guide.

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland  Facsimile No. (41-22) 740.14.35	Authorized officer  J. Zahra  Telephone No. (41-22) 338.83.38
--	---



## PATENT COOPERATION TREATY



PCT

INFORMATION CONCERNING ELECTED  
OFFICES NOTIFIED OF THEIR ELECTION

(PCT Rule 61.3)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

KUZUWA, Kiyoshi  
Kuzuwa & Partner  
Sogo Kojimachi Dai-ichi Building  
2, Kojimachi 3-chome, Chiyoda-ku  
Tokyo 102-0083  
JAPON

Date of mailing (day/month/year) 08 December 1999 (08.12.99)		
Applicant's or agent's file reference FP-330/PCT		IMPORTANT INFORMATION
International application No. PCT/JP99/01868	International filing date (day/month/year) 08 April 1999 (08.04.99)	
		Priority date (day/month/year) 17 April 1998 (17.04.98)
Applicant HISAMITSU PHARMACEUTICAL CO., INC. et al		

1. The applicant is hereby informed that the International Bureau has, according to Article 31(7), notified each of the following Offices of its election:

EP : AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE  
National : AU, CA, CN, KR, US

2. The following Offices have waived the requirement for the notification of their election; the notification will be sent to them by the International Bureau only upon their request:

None

3. The applicant is reminded that he must enter the "national phase" before the expiration of 30 months from the priority date before each of the Offices listed above. This must be done by paying the national fee(s) and furnishing, if prescribed, a translation of the international application (Article 39(1)(a)), as well as, where applicable, by furnishing a translation of any annexes of the international preliminary examination report (Article 36(3)(b) and Rule 74.1).

Some offices have fixed time limits expiring later than the above-mentioned time limit. For detailed information about the applicable time limits and the acts to be performed upon entry into the national phase before a particular Office, see Volume II of the PCT Applicant's Guide.

The entry into the European regional phase is postponed until 31 months from the priority date for all States designated for the purposes of obtaining a European patent.

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland  Facsimile No. (41-22) 740.14.35	Authorized officer:  Diana Nissen  Telephone No. (41-22) 338.83.38
--	--





# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/JP99/01868

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl<sup>6</sup> A61K9/70, A61K45/08, A61K31/135, 31/14, 31/165, 31/215, 31/415, 31/445, 31/55

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl<sup>6</sup> A61K9/70, A61K45/08, A61K31/135, 31/14, 31/165, 31/215, 31/415, 31/445, 31/55

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X Y	JP, 10-45570, A (Hisamitsu Pharmaceutical Co., Inc.), 17 February, 1998 (17. 02. 98), Full text & WO, 97/42952, A1 & EP, 842662, A1	1, 3-6 2
X	JP, 10-1432, A (Sekisui Chemical Co., Ltd.), 6 January, 1998 (06. 01. 98), Full text (Family: none)	1-4
X Y	JP, 8-157365, A (Hisamitsu Pharmaceutical Co., Inc.), 18 June, 1996 (18. 06. 96), Full text & WO, 96/16642, A1 & EP, 788792, A1 & US, 5866157, A	1, 3-6 2
X Y	JP, 3-261722, A (Sekisui Chemical Co., Ltd.), 21 November, 1991 (21. 11. 91), Full text (Family: none)	1, 3, 4 2

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
23 June, 1999 (23. 06. 99)

Date of mailing of the international search report  
6 July, 1999 (06. 07. 99)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP99/01868

## C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JP, 63-79820, A (Nitto Electric Industrial Co., Ltd.), 9 April, 1988 (09. 04. 88), Page 3, upper left column, upper right column (Family: none)	2



## PATENT COOPERATION TREATY

PCT

## NOTIFICATION OF ELECTION

(PCT Rule 61.2)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

Assistant Commissioner for Patents  
 United States Patent and Trademark  
 Office  
 Box PCT  
 Washington, D.C.20231  
 ÉTATS-UNIS D'AMÉRIQUE

in its capacity as elected Office

Date of mailing (day/month/year) 08 December 1999 (08.12.99)	
International application No. PCT/JP99/01868	Applicant's or agent's file reference FP-330/PCT
International filing date (day/month/year) 08 April 1999 (08.04.99)	Priority date (day/month/year) 17 April 1998 (17.04.98)
Applicant KURITA, Hisakazu et al	

1. The designated Office is hereby notified of its election made:

☒ in the demand filed with the International Preliminary Examining Authority on:  
 17 November 1999 (17.11.99)

☐ in a notice effecting later election filed with the International Bureau on:  
 \_\_\_\_\_

2. The election ☒ was  
☐ was not

made before the expiration of 19 months from the priority date or, where Rule 32 applies, within the time limit under Rule 32.2(b).

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland  Facsimile No.: (41-22) 740.14.35	Authorized officer Diana Nissen  Telephone No.: (41-22) 338.83.38
---	--



## PATENT COOPERATION TREATY

PCT

From the INTERNATIONAL BUREAU

NOTIFICATION OF THE RECORDING  
OF A CHANGE(PCT Rule 92bis.1 and  
Administrative Instructions, Section 422)

To:

KUZUWA, Kiyoshi  
Kuzuwa & Partners  
AOI Building  
19, Honshio-cho  
Shinjuku-ku  
Tokyo 160-0003  
JAPON

Date of mailing (day/month/year)

27 September 2000 (27.09.00)

Applicant's or agent's file reference

FP-330/PCT

## IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.

PCT/JP99/01868

International filing date (day/month/year)

08 April 1999 (08.04.99)

1. The following indications appeared on record concerning:

☐

the applicant

☐

the inventor

☒

the agent

☐

the common representative

Name and Address

1) KUZUWA, Kiyoshi 2) KAWAKAMI, Norio  
Kuzuwa & Partner  
Sogo Kojimachi Dai-ichi Building  
2, Kojimachi 3-chome, Chiyoda-ku  
Tokyo 102-0083  
Japan

State of Nationality

State of Residence

Telephone No.

03 3265 9649

Facsimile No.

03 3265 9641

Teleprinter No.

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☐

the person

☐

the name

☒

the address

☐

the nationality

☐

the residence

Name and Address

1) KUZUWA, Kiyoshi 2) KAWAKAMI, Norio  
Kuzuwa & Partners  
AOI Building  
19, Honshio-cho  
Shinjuku-ku  
Tokyo 160-0003  
Japan

State of Nationality

State of Residence

Telephone No.

Facsimile No.

Teleprinter No.

3. Further observations, if necessary:

4. A copy of this notification has been sent to:

☒

the receiving Office

☐

the designated Offices concerned

☐

the International Searching Authority

☒

the elected Offices concerned

☐

the International Preliminary Examining Authority

☐

other:

The International Bureau of WIPO  
34, chemin des Colombettes  
1211 Geneva 20, Switzerland

Facsimile No.: (41-22) 740.14.35

Authorized officer

Shinji IGARASHI

Telephone No.: (41-22) 338.83.38





# PATENT COOPERATION TREATY

## PCT

### INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference FP-330/PCT	<b>FOR FURTHER ACTION</b> See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/JP99/01868	International filing date (day/month/year) 08 April 1999 (08.04.99)	Priority date (day/month/year) 17 April 1998 (17.04.98)
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC A61K 9/70, 45/08, 31/135, 31/14, 31/165, 31/215, 31/4178, 31/4453, 31/55		
Applicant HISAMITSU PHARMACEUTICAL CO., INC.		

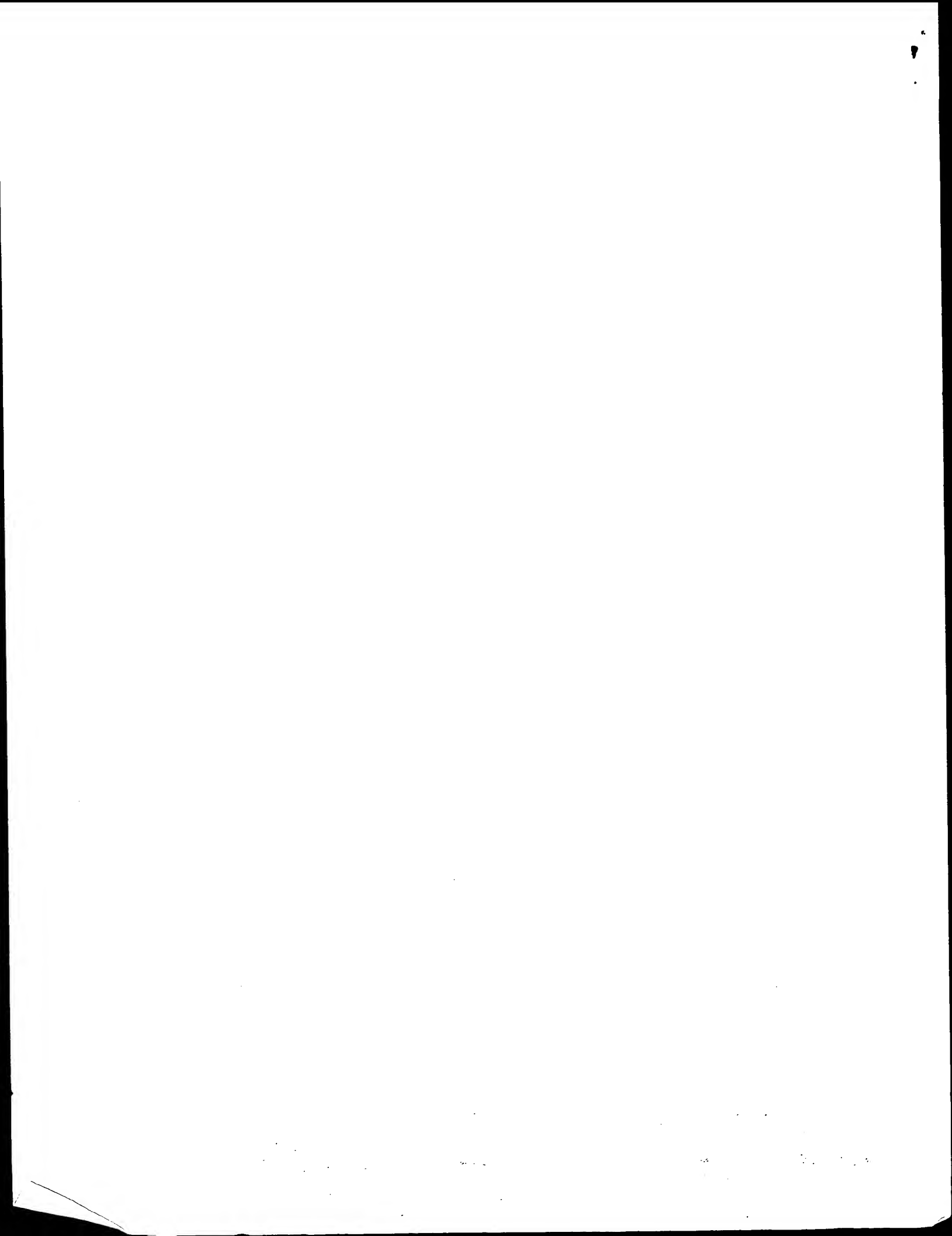
- This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.
- This REPORT consists of a total of 3 sheets, including this cover sheet.  
  
☐ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).

These annexes consist of a total of \_\_\_\_\_ sheets.

- This report contains indications relating to the following items:

- I ☒ Basis of the report
- II ☐ Priority
- III ☐ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- IV ☐ Lack of unity of invention
- V ☒ Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- VI ☐ Certain documents cited
- VII ☐ Certain defects in the international application
- VIII ☐ Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 17 November 1999 (17.11.99)	Date of completion of this report 17 July 2000 (17.07.2000)
Name and mailing address of the IPEA/JP	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.



## INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/JP99/01868

## I. Basis of the report

1. With regard to the **elements** of the international application:\*

- ☒ the international application as originally filed
- ☐ the description:  
pages \_\_\_\_\_, as originally filed  
pages \_\_\_\_\_, filed with the demand  
pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_
- ☐ the claims:  
pages \_\_\_\_\_, as originally filed  
pages \_\_\_\_\_, as amended (together with any statement under Article 19  
pages \_\_\_\_\_, filed with the demand  
pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_
- ☐ the drawings:  
pages \_\_\_\_\_, as originally filed  
pages \_\_\_\_\_, filed with the demand  
pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_
- ☐ the sequence listing part of the description:  
pages \_\_\_\_\_, as originally filed  
pages \_\_\_\_\_, filed with the demand  
pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_

2. With regard to the **language**, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.

These elements were available or furnished to this Authority in the following language \_\_\_\_\_ which is:

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of international search (under Rule 23.1(b)).
- ☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
- ☐ the language of the translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

3. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

- ☐ contained in the international application in written form.
- ☐ filed together with the international application in computer readable form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in written form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
- ☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
- ☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

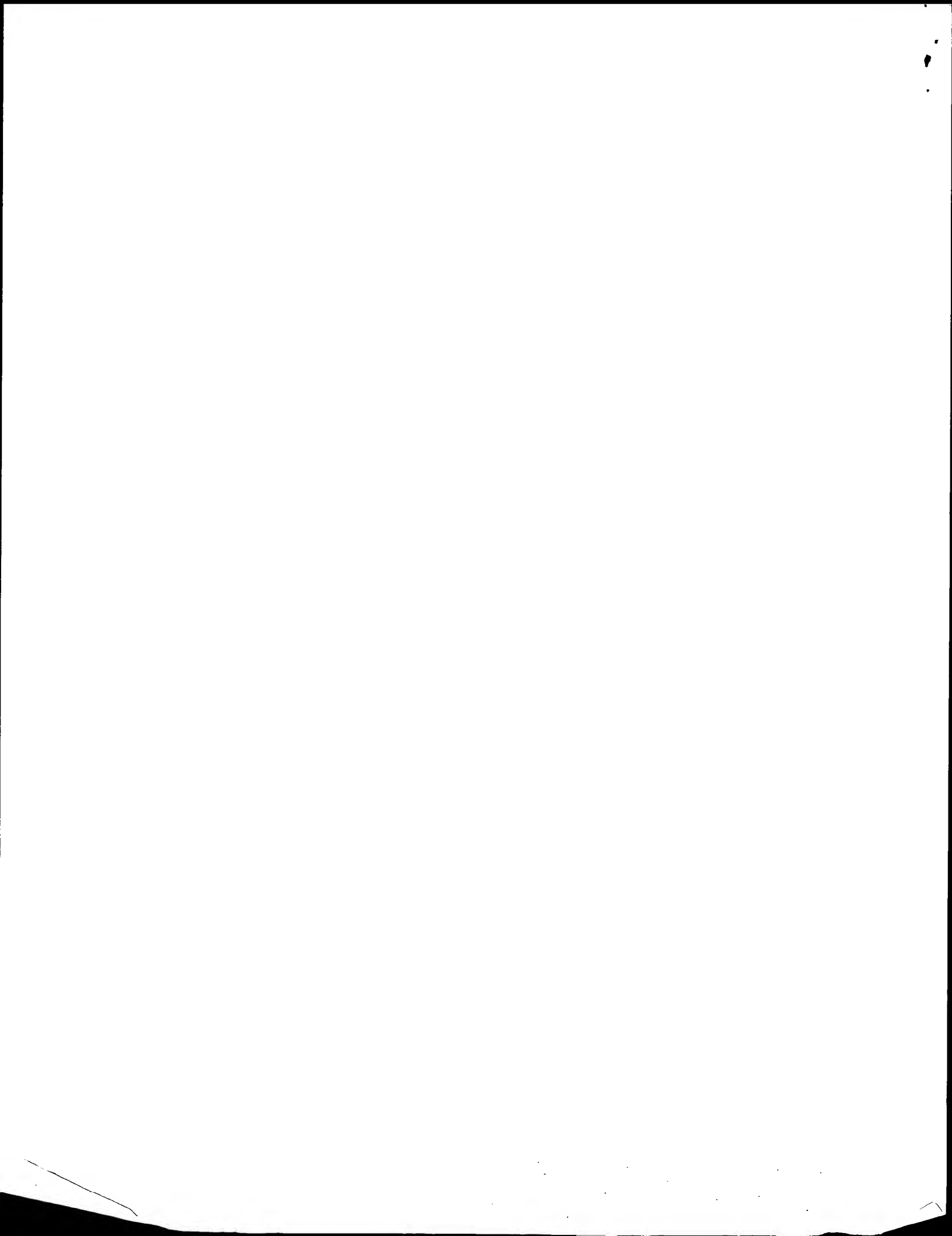
4. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages \_\_\_\_\_
- ☐ the claims, Nos. \_\_\_\_\_
- ☐ the drawings, sheets/fig \_\_\_\_\_

5. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).\*\*

\* Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rule 70.16 and 70.17).

\*\* Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.



## INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/JP99/01868

**V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement****1. Statement**

Novelty (N)	Claims	1,3-6	YES
	Claims		NO
Inventive step (IS)	Claims		YES
	Claims	1-6	NO
Industrial applicability (IA)	Claims	1-6	YES
	Claims		NO

**2. Citations and explanations**

The following documents were cited in the international search report.

Document 1: JP, 10-45570, A  
Document 2: JP, 10-1432, A  
Document 3: JP, 8-157365, A  
Document 4: JP, 3-261722, A  
Document 5: JP, 63-79820, A

Document 2 states that a higher fatty acid is present in crystalline granules in the layers of an adhesive preparation (Par. No. 0008), and document 4 states that an organic acid salt is mixed in as a powder (Examples). Moreover, although documents 1 and 3 do not have a specific description of the presence of an organic acid as a powder, because the solubility of organic compounds in the polymer is not high, this examination finds that if a drying process and the like is performed on a support during the manufacturing process of an adhesive material, crystallization and precipitation will occur to a certain extent.

Documents 1-4 do not contain a description of particle size, but in consideration of the fact that the thickness of the medicinal layer in documents 1-4 is 100  $\mu\text{m}$  or less, it is estimated that the diameter of the particles of organic acid salt that are present in the medicinal layer in documents 1-4 is 100  $\mu\text{m}$  or less. Therefore, there is a logical reason to believe that the adhesive preparations described in the Claims of this application are the same as the adhesive preparations described in documents 1-4. More specifically, it is supposed that the inventions described in Claims 1 and 3-6 are the same as the inventions described in documents 1-4.

Moreover, document 2 contains a statement that higher fatty acid soluble ingredients provide the advantage mainly of increasing the percutaneous absorption of the medication (Par. No. 0043), and document 5 contains a statement that citric acid has the effect of promoting percutaneous absorption of isoproterenol hydrochloride (page 3, upper left column, upper right column). This examination finds that when an organic acid salt is present as a powder, persons skilled in the art can predict that if the particle size is decreased the surface area will be increased, solubility will be increased, and as a result this will promote the aforementioned advantage. Therefore, creating the invention in Claim 2 as one in which the particle size of the organic acid salt described in document 2 is even smaller for the purpose of obtaining this advantage is a matter that is obvious to persons skilled in the art.



特 許 協 力 条 約

発信人 日本国特許庁 (国際予備審査機関)

出願人代理人 葛和 清司	殿
あて名 〒 102-0083 東京都千代田区麹町3丁目2番地 相互麹町第一ビル 葛和国際特許事務所	

PCT

国際予備審査報告の送付の通知書

(法施行規則第57条)  
[PCT規則71.1]

発送日  
(日.月.年) 25.07.00

出願人又は代理人 の書類記号 FP-330/PCT	重要な通知
------------------------------	-------

国際出願番号 PCT/J P99/01868	国際出願日 (日.月.年) 08.04.99	優先日 (日.月.年) 17.04.98
---------------------------	---------------------------	-------------------------

出願人 (氏名又は名称) 久光製薬株式会社
--------------------------

1. 国際予備審査機関は、この国際出願に関して国際予備審査報告及び付属書類が作成されている場合には、それらをこの送付書とともに送付することを、出願人に通知する。
2. 国際予備審査報告及び付属書類が作成されている場合には、すべての選択官庁に通知するために、それらの写しを国際事務局に送付する。
3. 選択官庁から要求があったときは、国際事務局は国際予備審査報告 (付属書類を除く) の英語の翻訳文を作成し、それをその選択官庁に送付する。
4. 注 意

出願人は、各選択官庁に対し優先日から30月以内に (官庁によってはもっと遅く) 所定の手続 (翻訳文の提出及び国内手数料の支払い) をしなければならない (PCT39条 (1)) (様式PCT/IB/301とともに国際事務局から送付された注を参照)。

国際出願の翻訳文が選択官庁に提出された場合には、その翻訳文は、国際予備審査報告の付属書類の翻訳文を含まなければならない。

この翻訳文を作成し、関係する選択官庁に直接送付するのは出願人の責任である。

選択官庁が適用する期間及び要件の詳細については、PCT出願人の手引き第II巻を参照すること。

名称及びあて名 日本国特許庁 (IPEA/J P) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	権限のある職員 特 許 庁 長 官	4 C	9 8 4 1
電話番号 03-3581-1101 内線 6460			





特 許 協 力 条 約

PCT

国際予備審査報告

(法第12条、法施行規則第56条)  
[PCT36条及びPCT規則70]

出願人又は代理人 の書類記号 FP-330/PCT	今後の手続きについては、国際予備審査報告の送付通知(様式PCT/ IPEA/416)を参照すること。	
国際出願番号 PCT/J P99/01868	国際出願日 (日.月.年) 08.04.99	優先日 (日.月.年) 17.04.98
国際特許分類(IPC) Int. C17 A61K9/70, A61K45/08, A61K31/135, 31/14, 31/165, 31/215, 31/4178, 31/4453, 31/55		
出願人(氏名又は名称) 久光製薬株式会社		

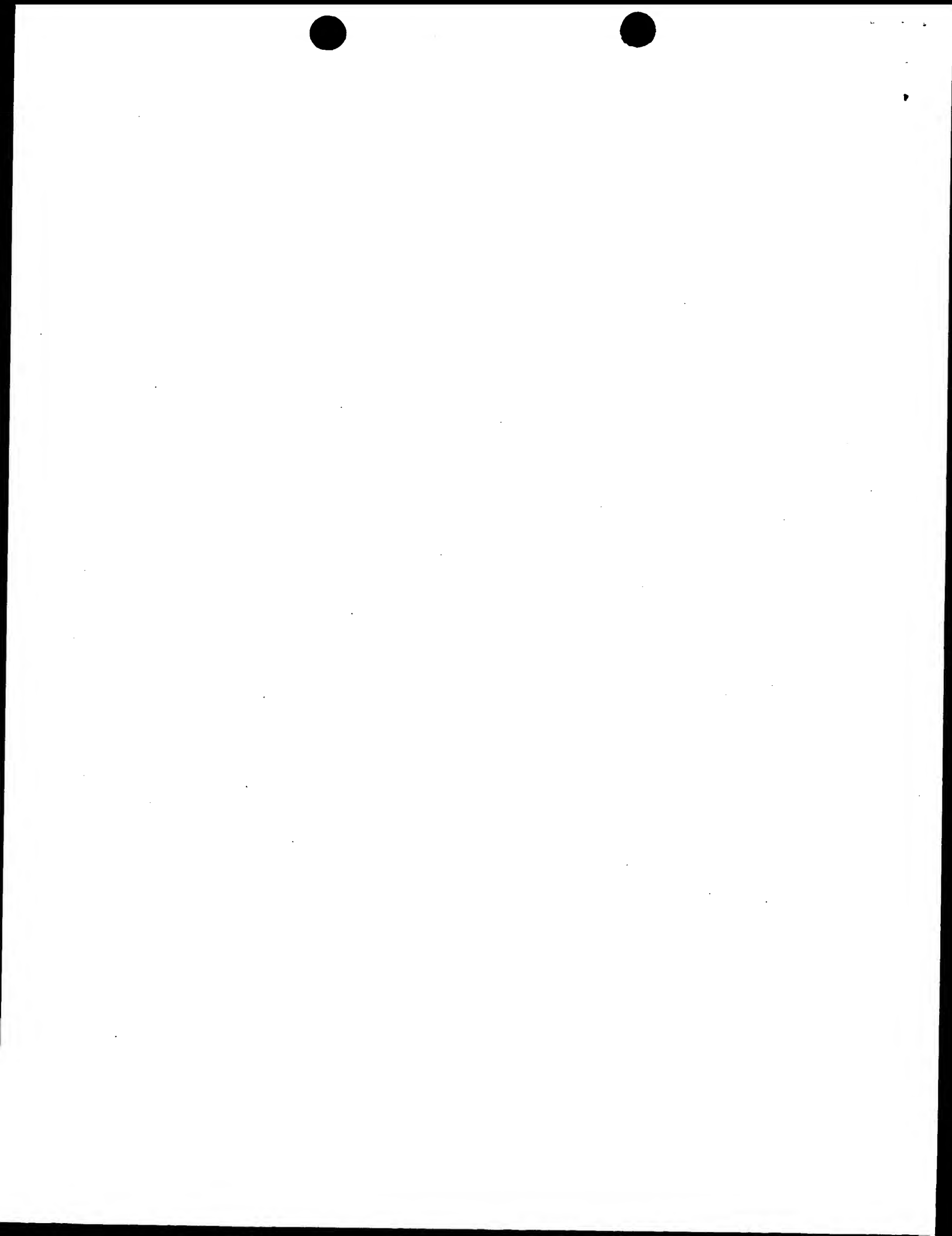
1. 国際予備審査機関が作成したこの国際予備審査報告を法施行規則第57条(PCT36条)の規定に従い送付する。
2. この国際予備審査報告は、この表紙を含めて全部で 3 ページからなる。
- ☐ この国際予備審査報告には、附属書類、つまり補正されて、この報告の基礎とされた及び/又はこの国際予備審査機関に対してした訂正を含む明細書、請求の範囲及び/又は図面も添付されている。  
(PCT規則70.16及びPCT実施細則第607号参照)  
この附属書類は、全部で ページである。

3. この国際予備審査報告は、次の内容を含む。

- I ☒ 国際予備審査報告の基礎
- II ☐ 優先権
- III ☐ 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての国際予備審査報告の不作成
- IV ☐ 発明の単一性の欠如
- V ☒ PCT35条(2)に規定する新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての見解、それを裏付けるための文献及び説明
- VI ☐ ある種の引用文献
- VII ☐ 国際出願の不備
- VIII ☐ 国際出願に対する意見

国際予備審査の請求書を受理した日 17.11.99	国際予備審査報告を作成した日 17.07.00	
名称及びあて先 日本国特許庁(IPEA/J P) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官(権限のある職員) 森井 隆信	4C 9841
	電話番号 03-3581-1101 内線 6460	

様式PCT/IPEA/409(表紙)(1998年7月)



## I. 国際予備審査報告の基礎

1. この国際予備審査報告は下記の出願書類に基づいて作成された。(法第6条(PCT 14条)の規定に基づく命令に  
応答するために提出された差し替え用紙は、この報告書において「出願時」とし、本報告書には添付しない。  
PCT規則70.16, 70.17)

☒ 出願時の国際出願書類

- ☐ 明細書 第 \_\_\_\_\_ ページ、 出願時に提出されたもの  
明細書 第 \_\_\_\_\_ ページ、 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの  
明細書 第 \_\_\_\_\_ ページ、 \_\_\_\_\_ 付の書簡と共に提出されたもの
- ☐ 請求の範囲 第 \_\_\_\_\_ 項、 出願時に提出されたもの  
請求の範囲 第 \_\_\_\_\_ 項、 PCT 19条の規定に基づき補正されたもの  
請求の範囲 第 \_\_\_\_\_ 項、 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの  
請求の範囲 第 \_\_\_\_\_ 項、 \_\_\_\_\_ 付の書簡と共に提出されたもの
- ☐ 図面 第 \_\_\_\_\_ ページ/図、 出願時に提出されたもの  
図面 第 \_\_\_\_\_ ページ/図、 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの  
図面 第 \_\_\_\_\_ ページ/図、 \_\_\_\_\_ 付の書簡と共に提出されたもの
- ☐ 明細書の配列表の部分 第 \_\_\_\_\_ ページ、 出願時に提出されたもの  
明細書の配列表の部分 第 \_\_\_\_\_ ページ、 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの  
明細書の配列表の部分 第 \_\_\_\_\_ ページ、 \_\_\_\_\_ 付の書簡と共に提出されたもの

2. 上記の出願書類の言語は、下記に示す場合を除くほか、この国際出願の言語である。

上記の書類は、下記の言語である \_\_\_\_\_ 語である。

- ☐ 国際調査のために提出されたPCT規則23.1(b)にいう翻訳文の言語  
☐ PCT規則48.3(b)にいう国際公開の言語  
☐ 国際予備審査のために提出されたPCT規則55.2または55.3にいう翻訳文の言語

3. この国際出願は、ヌクレオチド又はアミノ酸配列を含んでおり、次の配列表に基づき国際予備審査報告を行った。

- ☐ この国際出願に含まれる書面による配列表  
☐ この国際出願と共に提出されたフレキシブルディスクによる配列表  
☐ 出願後に、この国際予備審査(または調査)機関に提出された書面による配列表  
☐ 出願後に、この国際予備審査(または調査)機関に提出されたフレキシブルディスクによる配列表  
☐ 出願後に提出した書面による配列表が出願時における国際出願の開示の範囲を超える事項を含まない旨の陳述書の提出があった  
☐ 書面による配列表に記載した配列とフレキシブルディスクによる配列表に記録した配列が同一である旨の陳述書の提出があった。

4. 補正により、下記の書類が削除された。

- ☐ 明細書 第 \_\_\_\_\_ ページ  
☐ 請求の範囲 第 \_\_\_\_\_ 項  
☐ 図面 図面の第 \_\_\_\_\_ ページ/図

5. ☐ この国際予備審査報告は、補充欄に示したように、補正が出願時における開示の範囲を越えてされたものと認められるので、その補正がされなかったものとして作成した。(PCT規則70.2(c) この補正を含む差し替え用紙は上記1.における判断の際に考慮しなければならず、本報告に添付する。)



## V. 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての法第12条(PCT35条(2))に定める見解、それを裏付ける文献及び説明

## 1. 見解

新規性 (N)	請求の範囲	2	有
	請求の範囲	1, 3-6	無
進歩性 (IS)	請求の範囲		有
	請求の範囲	1-6	無
産業上の利用可能性 (IA)	請求の範囲	1-6	有
	請求の範囲		無

## 2. 文献及び説明 (PCT規則70.7)

国際調査報告において以下の文献が示された。

- 文献1: JP, 10-45570, A  
 文献2: JP, 10-1432, A  
 文献3: JP, 8-157365, A  
 文献4: JP, 3-261722, A  
 文献5: JP, 63-79820, A

文献2には貼付剤粘着剤層中に高級脂肪酸が結晶粒子で存在していること(第【008】段落)が、また、文献4には有機酸塩が粉体で配合されること(実施例)が記載されており、また、文献1, 3には有機酸を粉体で存在させることについて具体的な記載はないが、ポリマーに対する有機化合物の溶解度は高くないのであるから、貼付剤の製造において支持体上で乾燥等を行えばある程度は結晶析出が起こるものと認められる。

そして、文献1-4には粒子径に関する記載はないが、文献1-4の薬剤層の厚さが100 $\mu$ m以下であることを考慮すると文献1-4においても薬剤層に存在する有機酸塩の径は100 $\mu$ m以下であると推定されるので、本国際出願の請求の範囲に記載の貼付剤と文献1-4記載の貼付剤が同一のものとする合理的疑いが存在する。すなわち、請求の範囲1, 3-6の発明と文献1-4記載の発明が同一のものであると推定される。

また、文献2には高級脂肪酸の溶解成分は、主として薬物の経皮吸収性を高める作用を奏する旨(第【0043】段落)が、また、文献5にはクエン酸が塩酸インプロテノールの経皮吸収促進作用を有する旨(第3頁左上欄・右上欄)が記載されており、ここで、有機酸塩が粉体で存在する場合に、その粒径を小さくすれば表面積が増して溶解性が高まり、ひいては前記作用の促進効果が得られることは当該技術分野の専門家にとって予見可能なことであるので、該効果を得る目的で文献2に記載の有機酸塩の粒子径をより小さいものとし、請求の範囲2の発明とすることは当該技術分野の専門家に自明の事項である。



## 答 弁 書

特許庁審査官 中田 とし子 殿

## 1. 国際出願の表示

PCT/J P 99 / 0 1 8 6 8 (FP-330/PCT)



## 2. 出 願 人

名 称 久光製薬株式会社

HISAMITSU PHARMACEUTICAL CO., INC.

あて名 〒841-0017 日本国佐賀県鳥栖市田代大官町 408 番地  
408, Tashirodaikanmachi, Tosu-shi, Saga 841-0017  
JAPAN

国 籍 日本国 J A P A N

住 所 日本国 J A P A N

## 3. 代 理 人

氏 名 弁理士 (1 0 2 8 4) 葛和 清司

KUZUWA Kiyoshi



あて名 〒102-0083 日本国東京都千代田区麹町 3 丁目 2 番地  
相互麹町第一ビル 葛和国際特許事務所  
Patent Attorneys, KUZUWA & PARTNER, Sogo Kojimachi  
Dai-ichi Bldg., 2, Kojimachi 3-chome, Chiyoda-ku,  
Tokyo 102-0083 JAPAN

4. 通知の日付 1 5 . 0 2 . 0 0 (発送日)

## 5. 答弁の内容

本願発明が新規性又は進歩性を欠如するとの審査官殿のご見解に到底承服することができませんので、以下のとおり答弁致します。

引用例 1 ~ 4 には有機酸塩が粉体であること及び該粉体の粒径が  $100\mu\text{m}$  以下であることの各条件については何ら言及されておらず、審査官殿ご指摘のような各引用例における薬剤層の厚さが  $100\mu\text{m}$  以下であるとの記載のみからは、同引用例に記載のものがこれらの条件を満たしているという蓋然性は成立しないものと思料します。





まして粒径が  $100\ \mu\text{m}$  以下であることによって、皮膚への溶解性、皮膚への分配率が高まり、皮膚透過性が格別に向上することについては全く記載も示唆もなされていません。

また、文献5についても、単に塩酸イソプロテレノールがクエン酸塩の形になることで経皮吸収促進作用を増すことを示唆するのみで、塩基性薬物を塩型で含有する貼付製剤に特定の粒子径を有する有機酸塩を含有させることによる本願発明の効果は何ら示唆していないものと思料します。

以上のとおり、本願発明は引用例1～5の記載に拘わらず、新規性、進歩性を具備する発明であると確信致します。

以 上



## IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

In re International Application of KURITA, Hisakazu et al.

International Serial No.: PCT/JP99/01868

International Filing date: April 8, 1999

For: Adhesive preparations

VERIFICATION OF TRANSLATION

Honorable Commissioner of Patents and Trademarks  
Washington D.C. 20231

Sirs:

KUZUWA, Kiyoshi residing at AOI-Bldg., Honshio-cho 19,  
Shinjuku-ku, Tokyo, Japan, declares:

(1) that he knows well both the Japanese and English languages;

(2) that he translated the above-identified International Application from Japanese to English;

(3) that the attached English translation is a true and correct translation of the above-identified International Application to the best of his knowledge and belief; and

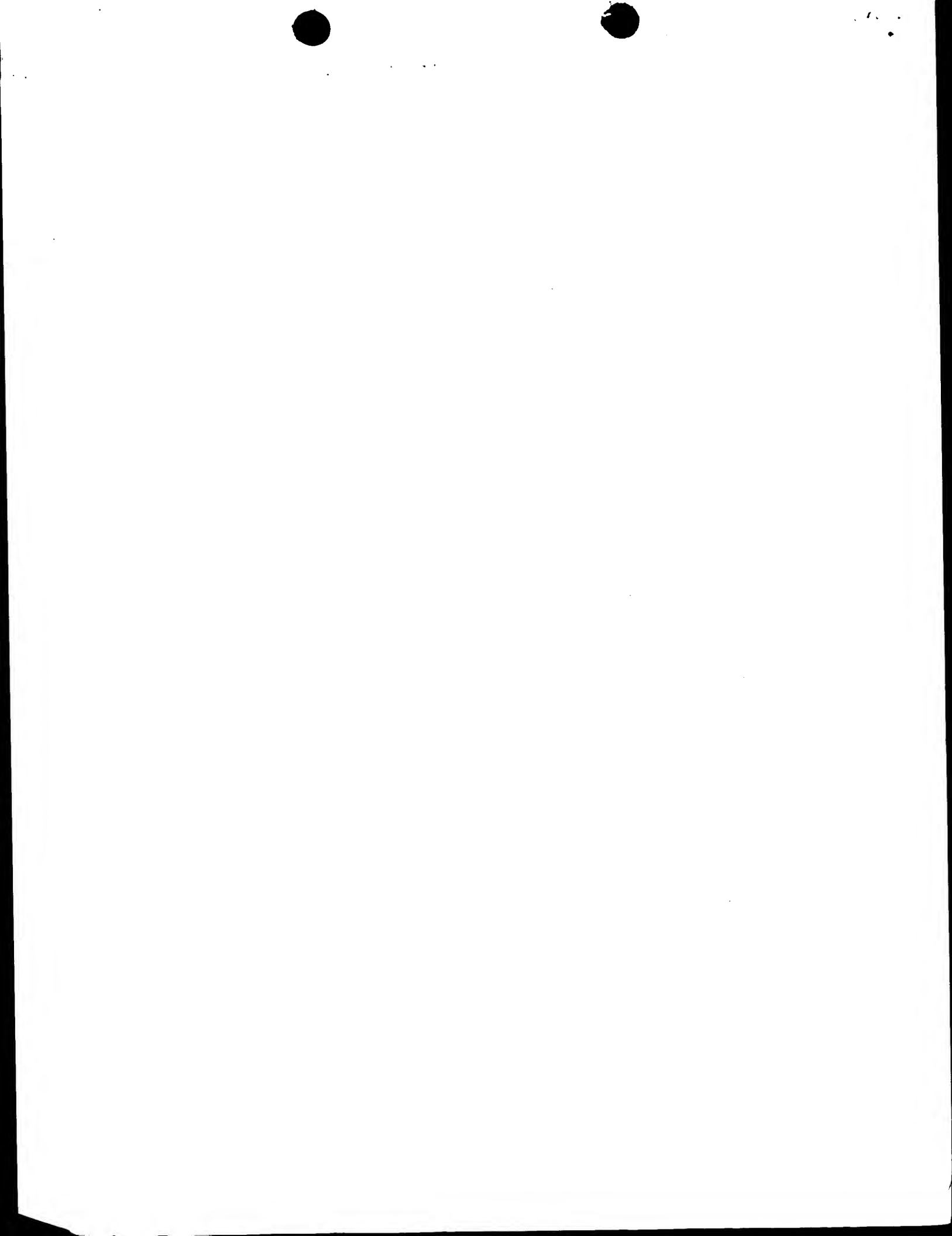
(4) that all statements made of his own knowledge are true and that all statements made on information and belief are believed to be true, and further that these statements are made with the knowledge that willful false statements and the like are punishable by fine or imprisonment, or both, under 18 USC 1001, and that such false statements may jeopardize the validity of the application or any patent issuing thereon.

Sept. 12, 2000

Date

K. Kiyoshi

KUZUWA, Kiyoshi



# PCT

## REQUEST

The undersigned requests that the present international application be processed according to the Patent Cooperation Treaty.

For receiving Office use only

International Application No.

International Filing Date

Name of receiving Office and "PCT International Application"

Applicant's or agent's file reference  
(if desired) (12 characters maximum) FP-330/PCT

**Box No. I TITLE OF INVENTION**

ADHESIVE PREPARATIONS

**Box No. II APPLICANT**

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (i.e. country) of residence if no State of residence is indicated below.)

HISAMITSU PHARMACEUTICAL CO., INC.

408, Tashirodaikanmachi, Tosu-shi,  
Saga 841-0017 JAPAN

☐ This person is also inventor.

Telephone No.

03-5434-1706

Facsimile No.

03-5434-1708

Teleprinter No.

State (i.e. country) of nationality:

JP

State (i.e. country) of residence:

JP

This person is applicant  
for the purposes of:

☐ all designated  
States

☒ all designated States except  
the United States of America

☐ the United States  
of America only

☐ the States indicated in  
the Supplemental Box

**Box No. III FURTHER APPLICANT(S) AND/OR (FURTHER) INVENTOR(S)**

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (i.e. country) of residence if no State of residence is indicated below.)

KURITA, Hisakazu  
c/o HISAMITSU PHARMACEUTICAL CO., INC.,  
25-11, Kannondai 1-chome, Tsukuba-shi,  
Ibaraki 305-0856 JAPAN

This person is:

☐ applicant only

☒ applicant and inventor

☐ inventor only (If this check-box  
is marked, do not fill in below.)

State (i.e. country) of nationality:

JP

State (i.e. country) of residence:

JP

This person is applicant  
for the purposes of:

☐ all designated  
States

☐ all designated States except  
the United States of America

☒ the United States  
of America only

☐ the States indicated in  
the Supplemental Box

☒ Further applicants and/or (further) inventors are indicated on a continuation sheet.

**Box No. IV AGENT OR COMMON REPRESENTATIVE; OR ADDRESS FOR CORRESPONDENCE**

The person identified below is hereby/has been appointed to act on behalf  
of the applicant(s) before the competent International Authorities as:

☒ agent

☐ common representative

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)

KUZUWA, Kiyoshi (10284), patent attorney  
KAWAKAMI, Norio (9884), patent attorney  
Patent Attorneys, KUZUWA & PARTNER,  
Sogo Kojimachi Dai-ichi Bldg., 2, Kojimachi  
3-chome, Chiyoda-ku, Tokyo 102-0083 JAPAN

Telephone No.

03-3265-9649

Facsimile No.

03-3265-9641

Teleprinter No.

☐ Mark this check-box where no agent or common representative is/has been appointed and the space above is used instead to indicate a special address to which correspondence should be sent.



## Continuation of Box No. III FURTHER APPLICANTS AND/OR (FURTHER) INVENTORS

If none of the following sub-boxes is used, this sheet is not to be included in the request.

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (i.e. country) of residence if no State of residence is indicated below.)

TATEISHI, Tetsuro  
c/o HISAMITSU PHARMACEUTICAL CO., INC.,  
25-11, Kannondai 1-chome, Tsukuba-shi,  
Ibaraki 305-0856 JAPAN

This person is:

- ☐ applicant only  
☒ applicant and inventor  
☐ inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.)

State (i.e. country) of nationality:

JP

State (i.e. country) of residence:

JP

This person is applicant for the purposes of:

- ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☒ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (i.e. country) of residence if no State of residence is indicated below.)

CHONO, Hideharu  
c/o HISAMITSU PHARMACEUTICAL CO., INC.,  
25-11, Kannondai 1-chome, Tsukuba-shi,  
Ibaraki 305-0856 JAPAN

This person is:

- ☐ applicant only  
☒ applicant and inventor  
☐ inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.)

State (i.e. country) of nationality:

JP

State (i.e. country) of residence:

JP

This person is applicant for the purposes of:

- ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☒ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (i.e. country) of residence if no State of residence is indicated below.)

HIGO, Naruhito  
c/o HISAMITSU PHARMACEUTICAL CO., INC.,  
25-11, Kannondai 1-chome, Tsukuba-shi,  
Ibaraki 305-0856 JAPAN

This person is:

- ☐ applicant only  
☒ applicant and inventor  
☐ inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.)

State (i.e. country) of nationality:

JP

State (i.e. country) of residence:

JP

This person is applicant for the purposes of:

- ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☒ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (i.e. country) of residence if no State of residence is indicated below.)

This person is:

- ☐ applicant only  
☐ applicant and inventor  
☐ inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.)

State (i.e. country) of nationality:

State (i.e. country) of residence:

This person is applicant for the purposes of:

- ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☐ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box

☐ Further applicants and/or (further) inventors are indicated on another continuation sheet.





Box No.V DESIGNATION OF STATES

The following designations are hereby made under Rule 4.9(a) (mark the applicable check-boxes; at least one must be marked):

Regional Patent

- ☐ AP ARIPO Patent: KE Kenya, LS Lesotho, MW Malawi, SD Sudan, SZ Swaziland, UG Uganda, and any other State which is a Contracting State of the Harare Protocol and of the PCT
- ☐ EA Eurasian Patent: AM Armenia, AZ Azerbaijan, BY Belarus, KG Kyrgyzstan, KZ Kazakstan, MD Republic of Moldova, RU Russian Federation, TJ Tajikistan, TM Turkmenistan, and any other State which is a Contracting State of the Eurasian Patent Convention and of the PCT
- ☒ EP European Patent: AT Austria, BE Belgium, CH and LI Switzerland and Liechtenstein, DE Germany, DK Denmark, ES Spain, FI Finland, FR France, GB United Kingdom, GR Greece, IE Ireland, IT Italy, LU Luxembourg, MC Monaco, NL Netherlands, PT Portugal, SE Sweden, and any other State which is a Contracting State of the European Patent Convention and of the PCT
- ☐ OA OAPI Patent: BF Burkina Faso, BJ Benin, CF Central African Republic, CG Congo, CI Côte d'Ivoire, CM Cameroon, GA Gabon, GN Guinea, ML Mali, MR Mauritania, NE Niger, SN Senegal, TD Chad, TG Togo, and any other State which is a member State of OAPI and a Contracting State of the PCT (if other kind of protection or treatment desired, specify on dotted line)

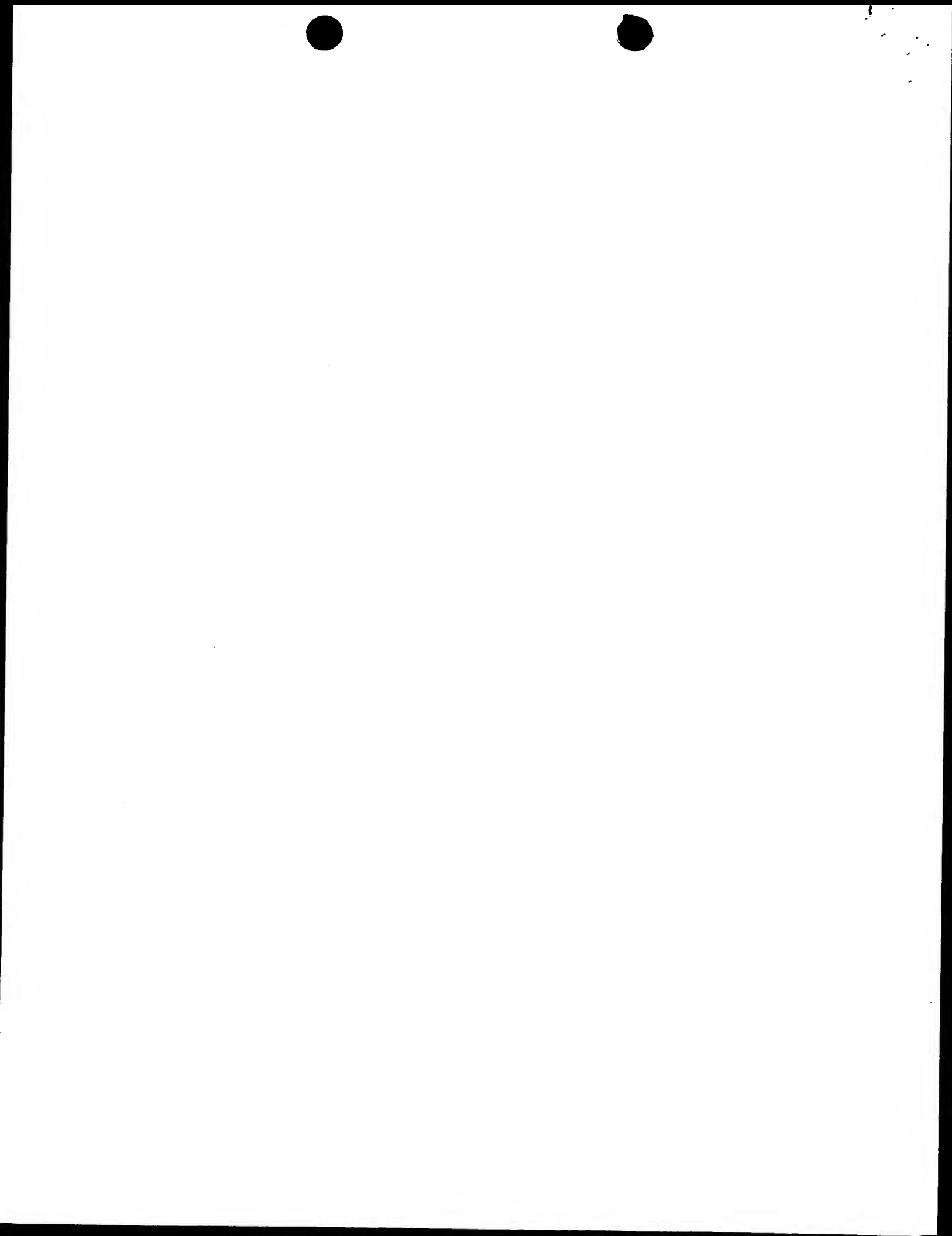
National Patent (if other kind of protection or treatment desired, specify on dotted line):

- |   |   |
|---|---|
| <input type="checkbox"/> AL Albania                               | <input type="checkbox"/> LU Luxembourg                                |
| <input type="checkbox"/> AM Armenia                               | <input type="checkbox"/> LV Latvia                                    |
| <input type="checkbox"/> AT Austria                               | <input type="checkbox"/> MD Republic of Moldova                       |
| <input checked="" type="checkbox"/> AU Australia                  | <input type="checkbox"/> MG Madagascar                                |
| <input type="checkbox"/> AZ Azerbaijan                            | <input type="checkbox"/> MK The former Yugoslav Republic of Macedonia |
| <input type="checkbox"/> BA Bosnia and Herzegovina                |   |
| <input type="checkbox"/> BB Barbados                              | <input type="checkbox"/> MN Mongolia                                  |
| <input type="checkbox"/> BG Bulgaria                              | <input type="checkbox"/> MW Malawi                                    |
| <input type="checkbox"/> BR Brazil                                | <input type="checkbox"/> MX Mexico                                    |
| <input type="checkbox"/> BY Belarus                               | <input type="checkbox"/> NO Norway                                    |
| <input checked="" type="checkbox"/> CA Canada                     | <input type="checkbox"/> NZ New Zealand                               |
| <input type="checkbox"/> CH and LI Switzerland and Liechtenstein  | <input type="checkbox"/> PL Poland                                    |
| <input checked="" type="checkbox"/> CN China                      | <input type="checkbox"/> PT Portugal                                  |
| <input type="checkbox"/> CU Cuba                                  | <input type="checkbox"/> RO Romania                                   |
| <input type="checkbox"/> CZ Czech Republic                        | <input type="checkbox"/> RU Russian Federation                        |
| <input type="checkbox"/> DE Germany                               | <input type="checkbox"/> SD Sudan                                     |
| <input type="checkbox"/> DK Denmark                               | <input type="checkbox"/> SE Sweden                                    |
| <input type="checkbox"/> EE Estonia                               | <input type="checkbox"/> SG Singapore                                 |
| <input type="checkbox"/> ES Spain                                 | <input type="checkbox"/> SI Slovenia                                  |
| <input type="checkbox"/> FI Finland                               | <input type="checkbox"/> SK Slovakia                                  |
| <input type="checkbox"/> GB United Kingdom                        | <input type="checkbox"/> TJ Tajikistan                                |
| <input type="checkbox"/> GE Georgia                               | <input type="checkbox"/> TM Turkmenistan                              |
| <input type="checkbox"/> HU Hungary                               | <input type="checkbox"/> TR Turkey                                    |
| <input type="checkbox"/> IL Israel                                | <input type="checkbox"/> TT Trinidad and Tobago                       |
| <input type="checkbox"/> IS Iceland                               | <input type="checkbox"/> UA Ukraine                                   |
| <input type="checkbox"/> JP Japan                                 | <input type="checkbox"/> UG Uganda                                    |
| <input type="checkbox"/> KE Kenya                                 | <input checked="" type="checkbox"/> US United States of America       |
| <input type="checkbox"/> KG Kyrgyzstan                            |   |
| <input type="checkbox"/> KP Democratic People's Republic of Korea | <input type="checkbox"/> UZ Uzbekistan                                |
| <input checked="" type="checkbox"/> KR Republic of Korea          | <input type="checkbox"/> VN Viet Nam                                  |
| <input type="checkbox"/> KZ Kazakstan                             |   |
| <input type="checkbox"/> LC Saint Lucia                           |   |
| <input type="checkbox"/> LK Sri Lanka                             |   |
| <input type="checkbox"/> LR Liberia                               |   |
| <input type="checkbox"/> LS Lesotho                               |   |
| <input type="checkbox"/> LT Lithuania                             |   |

Check-boxes reserved for designating States (for the purposes of a national patent) which have become party to the PCT after issuance of this sheet:

- ☐ .....
- ☐ .....
- ☐ .....
- ☐ .....

In addition to the designations made above, the applicant also makes under Rule 4.9(b) all designations which would be permitted under the PCT except the designation(s) of .....  
 The applicant declares that those additional designations are subject to confirmation and that any designation which is not confirmed before the expiration of 15 months from the priority date is to be regarded as withdrawn by the applicant at the expiration of that time limit. (Confirmation of a designation consists of the filing of a notice specifying that designation and the payment of the designation and confirmation fees. Confirmation must reach the receiving Office within the 15-month time limit.)



<b>Box No. VI PRIORITY CLAIM</b>		Further priority claims are indicated in the Supplemental Box <input type="checkbox"/>	
The priority of the following earlier application(s) is hereby claimed:			
Country (in which, or for which, the application was filed)	Filing Date (day/month/year)	Application No.	Office of filing (only for regional or international application)
item (1)      Japan	17. 04. 98	Patent Appln. Hei. 10-122758	
item (2)			
item (3)			
Mark the following check-box if the certified copy of the earlier application is to be issued by the Office which for the purposes of the present international application is the receiving Office (a fee may be required): <input checked="" type="checkbox"/> The receiving Office is hereby requested to prepare and transmit to the International Bureau a certified copy of the earlier application(s) identified above as item(s) : <u>(1)</u>			
<b>Box No. VII INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY</b>			
Choice of International Searching Authority (ISA) (If two or more International Searching Authorities are competent to carry out the international search, indicate the Authority chosen; the two-letter code may be used): <u>ISA / JP</u>			
Earlier search Fill in where a search (international, international-type or other) by the International Searching Authority has already been carried out or requested and the Authority is now requested to base the international search, to the extent possible, on the results of that earlier search. Identify such search or request either by reference to the relevant application (or the translation thereof) or by reference to the search request: Country (or regional Office):      Date (day/month/year):      Number:			
<b>Box No. VIII CHECK LIST</b>			
This international application contains the following number of sheets: 1. request : 4 sheets 2. description : 17 sheets 3. claims : 1 sheets 4. abstract : 1 sheets 5. drawings : 3 sheets Total : 26 sheets		This international application is accompanied by the item(s) marked below: 1. <input checked="" type="checkbox"/> separate signed power of attorney      5. <input checked="" type="checkbox"/> fee calculation sheet 2. <input type="checkbox"/> copy of general power of attorney      6. <input type="checkbox"/> separate indications concerning deposited microorganisms 3. <input type="checkbox"/> statement explaining lack of signature      7. <input type="checkbox"/> nucleotide and/or amino acid sequence listing (diskette) 4. <input type="checkbox"/> priority document(s) identified in Box No. VI as item(s):      8. <input checked="" type="checkbox"/> other (specify): Request for transmittal of Priority Document	
Figure No. _____ of the drawings (if any) should accompany the abstract when it is published.			
<b>Box No. IX SIGNATURE OF APPLICANT OR AGENT</b>			
Next to each signature, indicate the name of the person signing and the capacity in which the person signs (if such capacity is not obvious from reading the request).			
KUZUWA, Kiyoshi (seal)      KAWAKAMI, Norio (seal)			

For receiving Office use only		2. Drawings:  <input type="checkbox"/> received:  <input type="checkbox"/> not received:
1. Date of actual receipt of the purported international application:		
3. Corrected date of actual receipt due to later but timely received papers or drawings completing the purported international application:		
4. Date of timely receipt of the required corrections under PCT Article 11(2):		
5. International Searching Authority specified by the applicant: <u>ISA / JP</u>	6. <input type="checkbox"/> Transmittal of search copy delayed until search fee is paid	

For International Bureau use only
Date of receipt of the record copy by the International Bureau:



P C T



国際調査報告

(法 8 条、法施行規則第40、41条)  
[PCT 18条、PCT規則43、44]

出願人又は代理人 の書類記号 FP-330PCT	今後の手続きについては、国際調査報告の送付通知様式(PCT/ISA/220) 及び下記5を参照すること。	
国際出願番号 PCT/JP99/01868	国際出願日 (日.月.年) 08.04.99	優先日 (日.月.年) 17.04.98
出願人(氏名又は名称) 久光製薬株式会社		

国際調査機関が作成したこの国際調査報告を法施行規則第41条(PCT 18条)の規定に従い出願人に送付する。  
この写しは国際事務局にも送付される。

この国際調査報告は、全部で 3 ページである。

☐ この調査報告に引用された先行技術文献の写しも添付されている。

#### 1. 国際調査報告の基礎

a. 言語は、下記に示す場合を除くほか、この国際出願がされたものに基づき国際調査を行った。

☐ この国際調査機関に提出された国際出願の翻訳文に基づき国際調査を行った。

b. この国際出願は、ヌクレオチド又はアミノ酸配列を含んでおり、次の配列表に基づき国際調査を行った。

☐ この国際出願に含まれる書面による配列表

☐ この国際出願と共に提出されたフレキシブルディスクによる配列表

☐ 出願後に、この国際調査機関に提出された書面による配列表

☐ 出願後に、この国際調査機関に提出されたフレキシブルディスクによる配列表

☐ 出願後に提出した書面による配列表が出願時における国際出願の開示の範囲を超える事項を含まない旨の陳述書の提出があった。

☐ 書面による配列表に記載した配列とフレキシブルディスクによる配列表に記録した配列が同一である旨の陳述書の提出があった。

2. ☐ 請求の範囲の一部の調査ができない(第I欄参照)。

3. ☐ 発明の単一性が欠如している(第II欄参照)。

4. 発明の名称は ☒ 出願人が提出したものを承認する。

☐ 次に示すように国際調査機関が作成した。

5. 要約は ☒ 出願人が提出したものを承認する。

☐ 第III欄に示されているように、法施行規則第47条(PCT規則38.2(b))の規定により国際調査機関が作成した。出願人は、この国際調査報告の発送の日から1カ月以内にこの国際調査機関に意見を提出することができる。

6. 要約書とともに公表される図は、  
第 \_\_\_\_\_ 図とする。 ☐ 出願人が示したとおりである。

☒ なし

☐ 出願人は図を示さなかった。

☐ 本図は発明の特徴を一層よく表している。



## 特許協力条約

発信人 日本国特許庁（国際予備審査機関）

出願人代理人

葛和 清司

殿

あて名

〒 102-0083

東京都千代田区麹町3丁目2番地

相互麹町第一ビル 葛和国際特許事務所

PCT見解書

(法第13条)  
[PCT規則66]発送日  
(日.月.年)

15.02.00

出願人又は代理人  
の書類記号

FP-330/PCT

応答期間

上記発送日から 2 月以内

国際出願番号

PCT/JP99/01868

国際出願日

(日.月.年) 08.04.99

優先日

(日.月.年) 17.04.98

国際特許分類 (IPC) Int. Cl. A61K9/70, A61K45/08, A61K31/135, 31/14, 31/165, 31/215, 31/4178, 31/4453, 31/55

出願人 (氏名又は名称)

久光製薬株式会社

1. これは、この国際予備審査機関が作成した 1 回目の見解書である。

2. この見解書は、次の内容を含む。

I ☒ 見解の基礎II ☐ 優先権III ☐ 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての見解の不作成IV ☐ 発明の単一性の欠如V ☒ 法第13条 (PCT規則66.2(a)(ii)) に規定する新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての見解、それを裏付けるための文献及び説明VI ☐ ある種の引用文献VII ☐ 国際出願の不備VIII ☐ 国際出願に対する意見

3. 出願人は、この見解書に応答することが求められる。

いつ?

上記応答期間を参照すること。この応答期間に間に合わないときは、出願人は、法第13条 (PCT規則66.2(d)) に規定するとおり、その期間の経過前に国際予備審査機関に期間延長を請求することができる。ただし、期間延長が認められるのは合理的な理由があり、かつスケジュールに余裕がある場合に限られることに注意されたい。

どのように? 法第13条 (PCT規則66.3) の規定に従い、答弁書及び必要な場合には、補正書を提出する。補正書の様式及び言語については、法施行規則第62条 (PCT規則66.8及び66.9) を参照すること。

なお

補正書を提出する追加の機会については、法施行規則第61条の2 (PCT規則66.4) を参照すること。補正書及び/又は答弁書の審査官による考慮については、PCT規則66.4の2を参照すること。審査官との非公式の連絡については、PCT規則66.6を参照すること。

応答がないときは、国際予備審査報告は、この見解書に基づき作成される。

4. 国際予備審査報告作成の最終期限は、PCT規則69.2の規定により 17.08.00 である。

名称及びあて先

日本国特許庁 (IPEA/JP)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

中田 とし子

4C

9841

電話番号 03-3581-1101 内線 6460





## I. 見解の基礎

1. この見解書は下記の出願書類に基づいて作成された。(法第6条(PCT14条)の規定に基づく命令に回答するために提出された差替え用紙は、この見解書において「出願時」とする。)

☒ 出願時の国際出願書類

☐ 明細書 第 \_\_\_\_\_ ページ、 出願時に提出されたもの  
 明細書 第 \_\_\_\_\_ ページ、 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの  
 明細書 第 \_\_\_\_\_ ページ、 \_\_\_\_\_ 付の書簡と共に提出されたもの

☐ 請求の範囲 第 \_\_\_\_\_ 項、 出願時に提出されたもの  
 請求の範囲 第 \_\_\_\_\_ 項、 PCT19条の規定に基づき補正されたもの  
 請求の範囲 第 \_\_\_\_\_ 項、 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの  
 請求の範囲 第 \_\_\_\_\_ 項、 \_\_\_\_\_ 付の書簡と共に提出されたもの

☐ 図面 第 \_\_\_\_\_ ページ/図、 出願時に提出されたもの  
 図面 第 \_\_\_\_\_ ページ/図、 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの  
 図面 第 \_\_\_\_\_ ページ/図、 \_\_\_\_\_ 付の書簡と共に提出されたもの

☐ 明細書の配列表の部分 第 \_\_\_\_\_ ページ、 出願時に提出されたもの  
 明細書の配列表の部分 第 \_\_\_\_\_ ページ、 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの  
 明細書の配列表の部分 第 \_\_\_\_\_ ページ、 \_\_\_\_\_ 付の書簡と共に提出されたもの

2. 上記の出願書類の言語は、下記に示す場合を除くほか、この国際出願の言語である。

上記の書類は、下記の言語である \_\_\_\_\_ 語である。

- ☐ 国際調査のために提出されたPCT規則23.1(b)にいう翻訳文の言語  
☐ PCT規則48.3(b)にいう国際公開の言語  
☐ 国際予備審査のために提出されたPCT規則55.2または55.3にいう翻訳文の言語

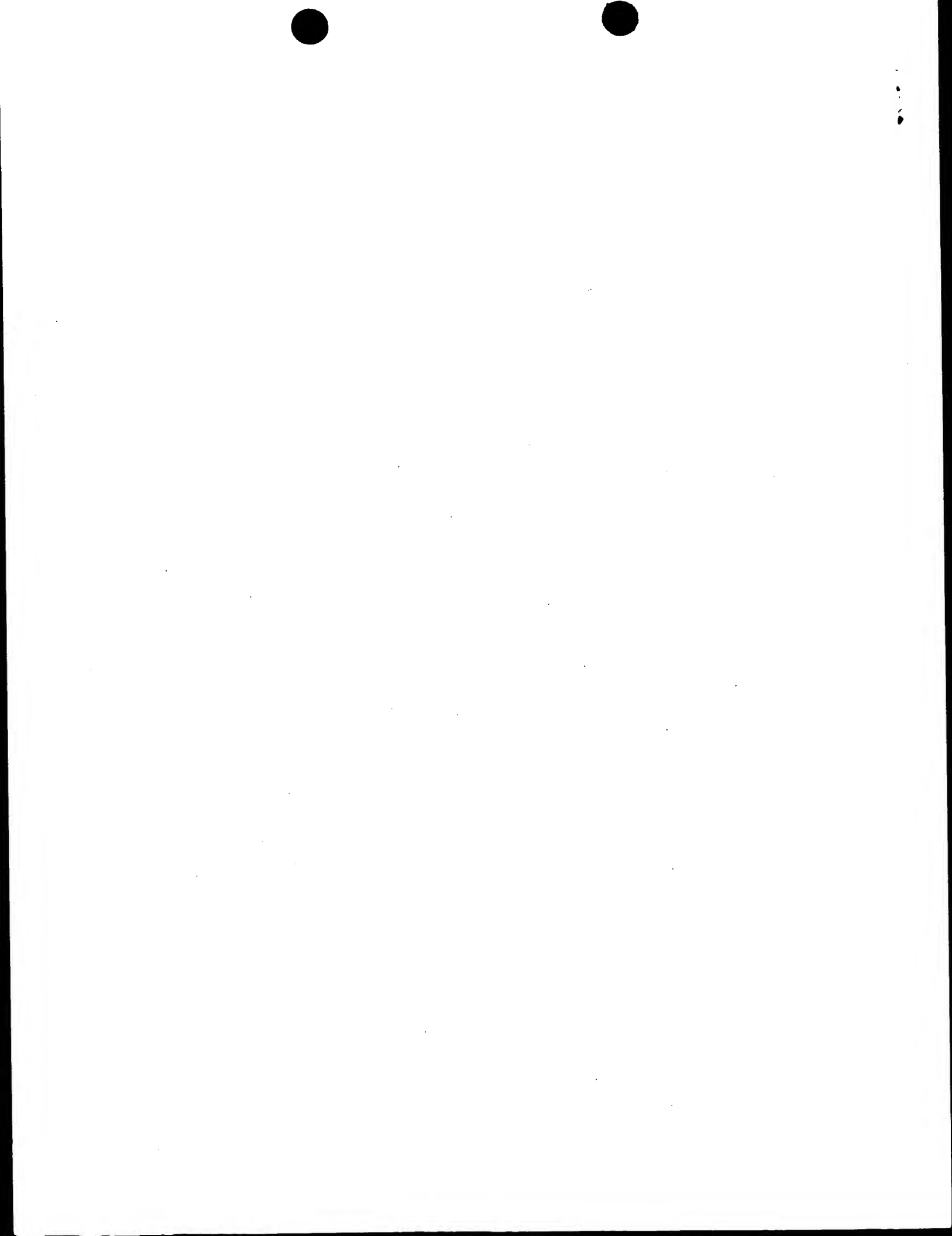
3. この国際出願は、ヌクレオチド又はアミノ酸配列を含んでおり、次の配列表に基づき見解書を作成した。

- ☐ この国際出願に含まれる書面による配列表  
☐ この国際出願と共に提出されたフレキシブルディスクによる配列表  
☐ 出願後に、この国際予備審査(または調査)機関に提出された書面による配列表  
☐ 出願後に、この国際予備審査(または調査)機関に提出されたフレキシブルディスクによる配列表  
☐ 出願後に提出した書面による配列表が出願時における国際出願の開示の範囲を超える事項を含まない旨の陳述書の提出があった  
☐ 書面による配列表に記載した配列とフレキシブルディスクによる配列表に記録した配列が同一である旨の陳述書の提出があった。

4. 補正により、下記の書類が削除された。

☐ 明細書 第 \_\_\_\_\_ ページ  
☐ 請求の範囲 第 \_\_\_\_\_ 項  
☐ 図面 図面の第 \_\_\_\_\_ ページ/図

5. ☐ この見解書は、補充欄に示したように、補正が出願時における開示の範囲を越えてされたものと認められるので、その補正がされなかったものとして作成した。(PCT規則70.2(c))



V. 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての法第13条（PCT規則66.2(a)(ii)に定める見解、それを裏付ける文献及び説明

1. 見解

新規性 (N)

請求の範囲 2 有  
請求の範囲 1, 3-6 無

進歩性 (IS)

請求の範囲 有  
請求の範囲 1-6 無

産業上の利用可能性 (IA)

請求の範囲 1-6 有  
請求の範囲 無

2. 文献及び説明

国際調査報告において以下の文献が示された。

- 文献1: J P, 10-45570, A  
文献2: J P, 10-1432, A  
文献3: J P, 8-157365, A  
文献4: J P, 3-261722, A  
文献5: J P, 63-79820, A

引用例1～4には粒子径に関する記載はないが、本願明細書3頁の「有機酸塩の溶解性が著しく悪く、製剤中で粉体として存在する」との記載および引用例1～4の薬剤層の厚さが100 $\mu$ m以下であることを考慮すると引用例1～4においても有機酸塩の径は100 $\mu$ m以下であると推測されるし、又有機酸塩が通常粉体で使用されることは文献4から見て明らかであるので本願請求の範囲の貼付製剤引用例1～4記載の貼付製剤が同一又は類似のものとする合理的疑いが存在する。したがって、請求の範囲1-6の発明と引用例1～4記載の発明が同一又は類似するものであると推定される。

また、引用例5第3頁には塩酸イソプロテレノールがクエン酸塩の形になることで経皮吸収促進作用を増すことが示されており、一般に有機酸塩が粉体であることを考慮するとその粒径を小さくすれば表面積が増し反応性が高まること、ひいては前記作用の促進が得られることは当業者にとって予見可能なことであるので、引用例1～4に記載の有機酸塩の粒子径をより小さいものとすることは当業者が容易に想起しうることである。



13 OCT 2000

## IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

In re International Application of KURITA, Hisakazu et al.

International Serial No.: PCT/JP99/01868

International Filing date: April 8, 1999

For: Adhesive preparations

VERIFICATION OF TRANSLATION

Honorable Commissioner of Patents and Trademarks  
Washington D.C. 20231

Sirs:

KUZUWA, Kiyoshi residing at AOI-Bldg., Honshio-cho 19,  
Shinjuku-ku, Tokyo, Japan, declares:

(1) that he knows well both the Japanese and English languages;

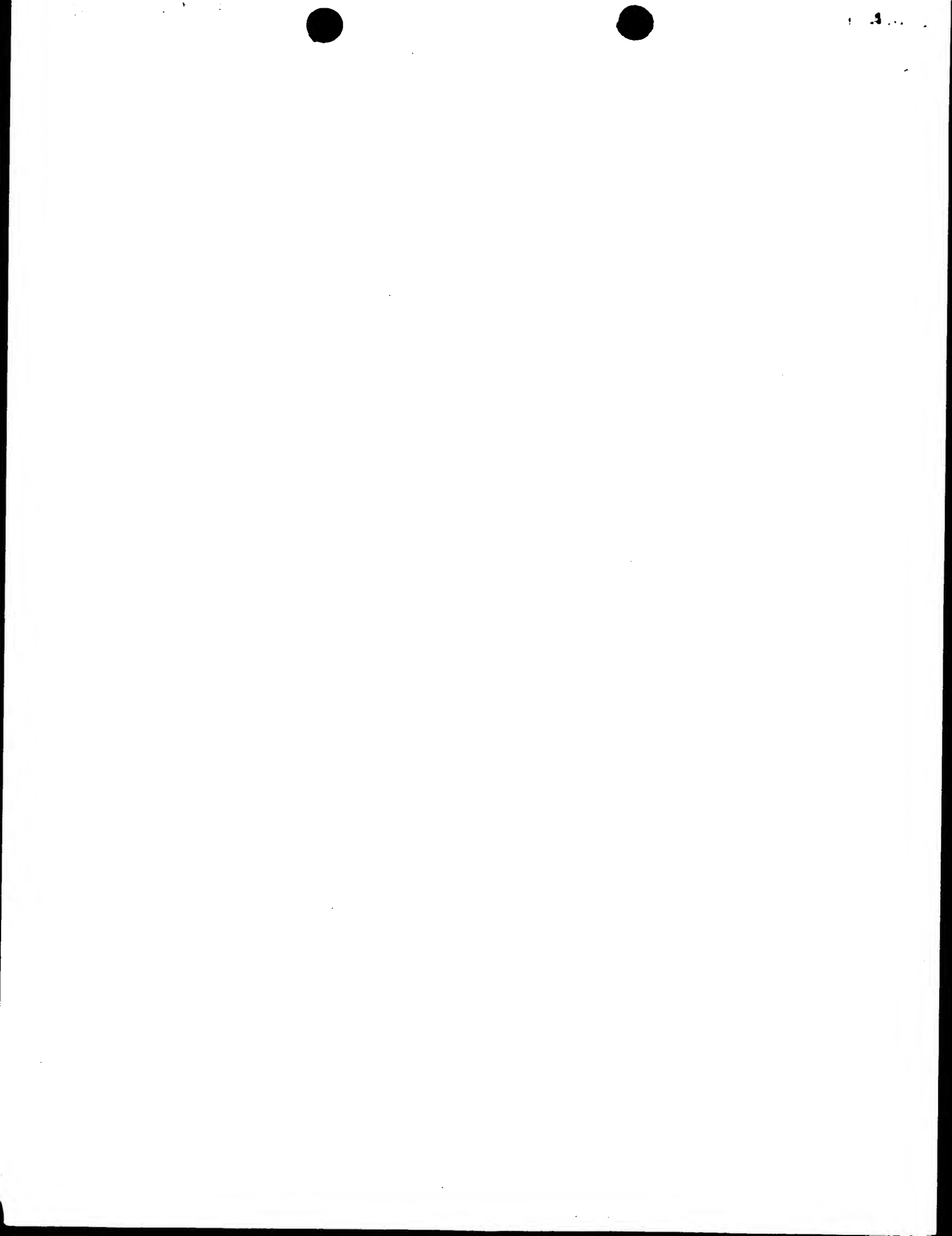
(2) that he translated Reply in respect of the above-identified International Application from Japanese to English;

(3) that the attached English translation is a true and correct translation of Reply in respect of the above-identified International Application to the best of his knowledge and belief; and

(4) that all statements made of his own knowledge are true and that all statements made on information and belief are believed to be true, and further that these statements are made with the knowledge that willful false statements and the like are punishable by fine or imprisonment, or both, under 18 USC 1001, and that such false statements may jeopardize the validity of the application or any patent issuing thereon.

Sept. 12, 2000  
Date

K. Kuzawa  
KUZUWA, Kiyoshi



REPLY

Dated March 28, 2000

To: Commissioner of the Patent Office

1. Identification of the International Application

PCT/JP99/01868 (FP-330/PCT)

2. Applicant:

Name: HISAMITSU PHARMACEUTICAL CO., INC.

Address: 408, Tashirodaikanmachi, Tosu-shi,  
Saga 841-0017 JAPAN

Country of nationality: Japan

Country of residence: Japan

3. Agent

Name: KUZUWA, Kiyoshi, 10284, patent attorney

Address: Patent Attorneys, KUZUWA & PARTNER, Sogo  
Kojimachi Dai-ichi Bldg., 2, Kojimachi 3-chome,  
Chiyoda-ku, Tokyo 102-0083 JAPAN

4. Date of Invitation: 15. 02. 00 (Dispatched Date)

5. Subject Matter of Reply:

Examiner has the opinion that the present invention lacks the novelty and inventiveness. Because the applicant can not agree with this opinion, the applicant replies as follows.

In References 1-4 any reference is not made concerning each condition that the organic acid salts are powders and the particle size of said powders is 100  $\mu$ m or less. The applicant considers that only from the description that the thickness of the drug layers in each Reference is 100  $\mu$ m or less, the probability that those described in the Reference fulfill these conditions is not valid.

Needless to say, there is no description and no





suggestion on the fact that owing to the particle size which is 100  $\mu$ m or less, the solubility into the skin and the distribution ratio into the skin were enhanced, resulting to the exceptional improvement of the skin permeability.

Further, as to Reference 5, it is only suggested that the percutaneous absorbance promoting action is increased simply by the conversion of isoproterenol hydrochloride to the citric acid salt form. Therefore, the applicant considers that any suggestion is not made concerning the effect of the present application resulting from making the organic acid salts having the specific particle size be contained in the adhesive preparations which contain the basic drugs in their salt forms,.

As above, notwithstanding the description of References 1-5 the applicant is confident that the invention contains the novelty and inventiveness.



13 OCT 2000

## IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

In re International Application of KURITA, Hisakazu et al.

International Serial No.: PCT/JP99/01868

International Filing date: April 8, 1999

For: Adhesive preparations

VERIFICATION OF TRANSLATION

Honorable Commissioner of Patents and Trademarks  
Washington D.C. 20231

Sirs:

KUZUWA, Kiyoshi residing at AOI-Bldg., Honshio-cho 19,  
Shinjuku-ku, Tokyo, Japan, declares:

(1) that he knows well both the Japanese and English languages;

(2) that he translated PCT Written Opinion (PCT/IPEA/408) in respect of the above-identified International Application from Japanese to English;

(3) that the attached English translation is a true and correct translation of PCT Written Opinion (PCT/IPEA/408) in respect of the above-identified International Application to the best of his knowledge and belief; and

(4) that all statements made of his own knowledge are true and that all statements made on information and belief are believed to be true, and further that these statements are made with the knowledge that willful false statements and the like are punishable by fine or imprisonment, or both, under 18 USC 1001, and that such false statements may jeopardize the validity of the application or any patent issuing thereon.

Sept. 12, 2000

Date

K. Kuzuwa

KUZUWA, Kiyoshi



# PATENT COOPERATION TREATY

From the  
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

## PCT

WRITTEN OPINION

(PCT Rule 66)

To: Agent  
Mr. KUZUWA, Kiyoshi

Address:  
KUZUWA & PARTNER  
Sogo Kojimachi Dai-Ichi Bldg.,  
2, Kojimachi 3-chome,  
Chiyoda-ku, TOKYO 102

Date of mailing  
(day/month/year) 15. 02. 00

Applicant's or agent's file reference  
FP-330/PCT

REPLY DUE within 2 months/~~days~~  
from the above date of mailing

International application No.  
PCT/JP99/01868

International filing date (day/month/year)  
08. 04. 99

Priority date (day/month/year)  
17. 04. 98

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC  
Int. Cl.<sup>7</sup> A61K9/70, A61K45/08, A61K31/135, 31/14,  
31/165, 31/215, 31/4178, 31/4453, 31/55

Applicant  
HISAMITSU PHARMACEUTICAL CO., INC.

1. This written opinion is the first (first, etc.) drawn by this International Preliminary Examining Authority.

2. This opinion contains indications relating to the following items:

- I ☒ Basis of the opinion
- II ☐ Priority
- III ☐ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- IV ☐ Lack of unity of invention
- V ☒ Reasoned statement under Rule 66.2(a)(ii) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- VI ☐ Certain documents cited
- VII ☐ Certain defects in the international application
- VIII ☐ Certain observations on the international application

3. The applicant is hereby invited to reply to this opinion.

**When?** See the time limit indicated above. The applicant may, before the expiration of that time limit, request this Authority to grant an extension, see Rule 66.2(d).

**How?** By submitting a written reply, accompanied, where appropriate, by amendments, according to Rule 66.3. For the form and the language of the amendments, see Rules 66.8 and 66.9.

**Also** For an additional opportunity to submit amendments, see Rule 66.4.  
For the examiner's obligation to consider amendments and/or arguments, see Rule 66.4bis.  
For an informal communication with the examiner, see Rule 66.6.

If no reply is filed, the international preliminary examination report will be established on the basis of this opinion.

4. The final date by which the international preliminary examination report must be established according to Rule 69.2 is: 17. 08. 00

Name and mailing address of the IPEA/JP  
Japanese Patent Office  
4-3, Kasumigaseki 3-chome,  
Chiyoda-ku, TOKYO 100

Authorized officer

Telephone No. 03-3581-1101



2025

WRITTEN OPINION

International application No.

PCT/JP99/01868

I. Basis of the opinion

1. This opinion has been drawn on the basis of (Substitute sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this opinion as "originally filed".):

☒ the international application as originally filed.

☐ the description, pages \_\_\_\_\_, as originally filed,  
pages \_\_\_\_\_, filed with the demand,  
pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_

☐ the claims, Nos. \_\_\_\_\_, as originally filed,  
Nos. \_\_\_\_\_, as amended under Article 19,  
Nos. \_\_\_\_\_, filed with the demand,  
Nos. \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_

☐ the drawings, sheets/fig \_\_\_\_\_, as originally filed,  
sheets/fig \_\_\_\_\_, filed with the demand,  
sheets/fig \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_

2. The amendments have resulted in the cancellation of:

☐ the description, pages \_\_\_\_\_

☐ the claims, Nos. \_\_\_\_\_

☐ the drawings, sheets/fig \_\_\_\_\_

3. ☐ This opinion has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).

4. Additional observations, if necessary:





WRITTEN OPINION

International application No.

PCT/JP99/01868

V. Reasoned statement under Rule 66.2(a)(II) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Claims	2	YES
	Claims	1, 3-6	NO
Inventive step (IS)	Claims		YES
	Claims	1-6	NO
Industrial applicability (IA)	Claims	1-6	YES
	Claims		NO

2. Citations and explanations

The following References were shown in the international search report.

Reference 1: JP, 10-45570, A

Reference 2: JP, 10-1432, A

Reference 3: JP, 8-157365, A

Reference 4: JP, 3-261722, A

Reference 5: JP, 63-79820, A

Although there is no description on the particle size in References 1-4, by considering the description of "the solubility of an organic acid salt is extremely bad, remaining as powder in the preparation" in page 3 of the specification of the present application and the description of 100  $\mu$ m or less of the thickness of the drug layers in References 1-4, the diameter of the organic acid salts can be estimated 100  $\mu$ m or less, and it is obvious from Reference 4 that the organic acid salts are conventionally used in powders. Therefore, it is estimated that there is a reason to doubt that the adhesive preparations in the claims of the present application and the adhesive preparations according to References 1-4 are prima facie identical or similar. Thus, it is estimated that the invention of the claims 1-6 and the invention according to References 1-4 are identical or similar.

Further, it is shown in page 3 of Reference 5 that the skin permeability promoting action is increased by converting isoprpterenol hydrochloride to the citric acid salt, and considering that organic acid salts are generally powders, those skilled in the art can predict that a smaller particle size increases a surface area, whereby the reactivity is increased and thus the above action is promoted. Therefore, those skilled in the art can conceive that the particle size of the organic acid salts described in References 1-4 is made smaller.



## IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

In re International Application of KURITA, Hisakazu et al.

International Serial No.: PCT/JP99/01868

International Filing date: April 8, 1999

For: Adhesive preparations

VERIFICATION OF TRANSLATION

Honorable Commissioner of Patents and Trademarks  
Washington D.C. 20231

Sirs:

KUZUWA, Kiyoshi residing at AOI-Bldg., Honshio-cho 19,  
Shinjuku-ku, Tokyo, Japan, declares:

(1) that he knows well both the Japanese and English  
languages;

(2) that he translated PCT International Preliminary  
Examination Report (PCT/IPEA/409) in respect of the above-  
identified International Application from Japanese to  
English;

(3) that the attached English translation is a true  
and correct translation of PCT International Preliminary  
Examination Report (PCT/IPEA/409) in respect of the above-  
identified International Application to the best of his  
knowledge and belief; and

(4) that all statements made of his own knowledge  
are true and that all statements made on information and  
belief are believed to be true, and further that these  
statements are made with the knowledge that willful false  
statements and the like are punishable by fine or  
imprisonment, or both, under 18 USC 1001, and that such  
false statements may jeopardize the validity of the  
application or any patent issuing thereon.

Sept. 12, 2000  
Date

K. Kuzawa  
KUZUWA, Kiyoshi



# PATENT COOPERATION TREATY

From the  
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

## PCT

### NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Rule 71.1)

To:

KUZUWA, Kiyoshi  
Kuzuwa & Partner  
Sogo Kojimachi Dai-ichi Building  
2, Kojimachi 3-chome,  
Chiyoda-ku  
Tokyo 102-0083  
Japan

Date of Mailing (day/month/year)	25. 07. 00
-------------------------------------	------------

Applicant's or agent's file reference  
FP-330/PCT

#### IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.  
PCT/JP99/01868

International filing date (day/month/year)  
08. 04. 99

Priority Date (day/month/year)  
17. 04. 98

Applicant

HISAMITSU PHARMACEUTICAL CO., INC.

1. The applicant is hereby notified that this International Preliminary Examining Authority transmits herewith the international preliminary examination report and its annexes, if any, established on the international application.
2. A copy of the report and its annexes, if any, is being transmitted to the International Bureau for communication to all the elected Offices.
3. Where required by any of the elected Offices, the International Bureau will prepare an English translation of the report (but not of any annexes) and will transmit such translation to those Offices.
4. REMINDER

The applicant must enter the national phase before each elected Office by performing certain acts (filing translations and paying national fees) within 30 months from the priority date (or later in some Offices)(Article 39(1))(see also the reminder sent by the International Bureau with Form PCT/IB/301).

Where a translation of the international application must be furnished to an elected Office, that translation must contain a translation of any annexes to the international preliminary examination report. It is the applicant's responsibility to prepare and furnish such translation directly to each elected Office concerned.

For further details on the applicable time limits and requirements of the elected Offices, see Volume II of the PCT Applicant's Guide.

Name and mailing address of the IPEA/

Japanese Patent Office (IPEA/JP)  
4-3, Kasumigaseki 3-chome,

Facsimile No Chiyoda-ku, Tokyo 100-8915

Authorized official

Director of Patent Office

Telephone No.



**Translation**

**PATENT COOPERATION TREATY**

**PCT**

**INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT**

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference <b>FP-330/PCT</b>	<b>FOR FURTHER ACTION</b> See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. <b>PCT/JP99/01868</b>	International filing date (day/month/year) <b>08. 04. 99</b>	Priority date (day/month/year) <b>17. 04. 98</b>
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC  Int. C1 <sup>7</sup> A61K9/70, A61K45/08, A61K31/135, 31/14, 31/165, 31/215, 31/4178, 31/4453, 31/55		
Applicant <b>HISAMITSU PHARMACEUTICAL CO., INC.</b>		

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.
2. This REPORT consists of a total of 3 sheets, including this cover sheet.  
  
☐ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).

These annexes consist of a total of \_\_\_\_\_ sheets.

3. This report contains indications relating to the following items:

- I ☒ Basis of the report
- II ☐ Priority
- III ☐ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- IV ☐ Lack of unity of invention
- V ☒ Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- VI ☐ Certain documents cited
- VII ☐ Certain defects in the international application
- VIII ☐ Certain observations on the international application

Date of submission of the demand <b>17. 11. 99</b>	Date of completion of this report <b>17. 07. 00</b>
Name and mailing address of the IPEA/JP Japanese Patent Office, 4-3 Kasumigaseki 3-chome Chiyoda-ku, Tokyo 100-8915, Japan Facsimile No.	Authorized officer  Telephone No. (81-3) 3581 1101





# INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/JP99/01868

## I. Basis of the report

### 1. With regard to the elements of the international application:\*

- ☒ the international application as originally filed
- ☐ the description:  
 pages \_\_\_\_\_, as originally filed  
 pages \_\_\_\_\_, filed with the demand  
 pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_
- ☐ the claims:  
 pages \_\_\_\_\_, as originally filed  
 pages \_\_\_\_\_, as amended (together with any statement under Article 19  
 pages \_\_\_\_\_, filed with the demand  
 pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_
- ☐ the drawings:  
 pages \_\_\_\_\_, as originally filed  
 pages \_\_\_\_\_, filed with the demand  
 pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_
- ☐ the sequence listing part of the description:  
 pages \_\_\_\_\_, as originally filed  
 pages \_\_\_\_\_, filed with the demand  
 pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_

### 2. With regard to the language, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item. These elements were available or furnished to this Authority in the following language \_\_\_\_\_ which is:

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of international search (under Rule 23.1(b)).
- ☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
- ☐ the language of the translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

### 3. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

- ☐ contained in the international application in written form.
- ☐ filed together with the international application in computer readable form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in written form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
- ☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
- ☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

### 4. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages \_\_\_\_\_
- ☐ the claims, Nos. \_\_\_\_\_
- ☐ the drawings, sheets/fig \_\_\_\_\_

### 5. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).\*\*

\* Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rule 70.16 and 70.17).

\*\* Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.



# INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/JP99/01868

## V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

### 1. Statement

Novelty (N)	Claims	2	YES
	Claims	1, 3-6	NO
Inventive step (IS)	Claims		YES
	Claims	1-6	NO
Industrial applicability (IA)	Claims	1-6	YES
	Claims		NO

### 2. Citations and explanations

The following References were shown in the international search report.

Reference 1: JP, 10-45570, A

Reference 2: JP, 10-1432, A

Reference 3: JP, 8-157365, A

Reference 4: JP, 3-261722, A

Reference 5: JP, 63-79820, A

It is described that in Reference 2 the higher fatty acids exist as crystalline particles (paragraph [0008]) and in Reference 4 the organic acid salts are compounded as powders (Example), and in References 1 and 3 there is no particular description that the organic acids are made exist as powders, though the solubility of the organic compounds in polymer is not high, therefore it can be considered that in a preparation step of an adhesive preparation some crystallization occurs if drying or so is carried out on a backing.

Also, there is no description on the particle size in References 1-4, though considering 100  $\mu\text{m}$  or less of the thickness of the drug layers in References 1-4, the diameter of the organic acid salts present in the drug layers can be estimated 100  $\mu\text{m}$  or less also in References 1-4. Therefore, it is estimated that there is a reason to doubt that the adhesive preparations described in the claims of the present international application and the adhesive preparations according to References 1-4 are prima facie identical. Namely, it is estimated that the invention of the claims 1 and 3-6 and the invention according to References 1-4 are identical.

Further, it is described that in Reference 2 the dissolved component of the higher fatty acid acts to enhance mainly the percutaneous absorbance of the drug (paragraph [0043]) and citric acid has the percutaneous absorbance promoting action for isoprpterenol hydrochloride (page 3 left upper column-right upper column), herein those skilled in the art can foresee that when the organic acid salts exist as powder, a smaller particle size increases a surface area, thereby enhancing solubility and therefore the promotion effect of the above action is obtained. Therefore, it is an obvious item for those skilled in the art that the particle size of the organic acid salts described in References 2 is made smaller with the aim at obtaining said effect to make the claim 2.





PCT

特許協力条約に基づいて公開された国際出願

<p>(51) 国際特許分類6 A61K 9/70, 45/08, 31/135, 31/14, 31/165, 31/215, 31/415, 31/445, 31/55</p>	<p>A1</p>	<p>(11) 国際公開番号 WO99/53906</p> <p>(43) 国際公開日 1999年10月28日(28.10.99)</p>
<p>(21) 国際出願番号 PCT/JP99/01868</p> <p>(22) 国際出願日 1999年4月8日(08.04.99)</p> <p>(30) 優先権データ 特願平10/122758 1998年4月17日(17.04.98) JP</p> <p>(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 久光製薬株式会社 (HISAMITSU PHARMACEUTICAL CO., INC.)[JP/JP] 〒841-0017 佐賀県鳥栖市田代大官町408番地 Saga, (JP)</p> <p>(72) 発明者 ; および</p> <p>(75) 発明者 / 出願人 (米国についてのみ) 栗田尚数(KURITA, Hisakazu)[JP/JP] 立石哲郎(TATEISHI, Tetsuro)[JP/JP] 長野英治(CHONO, Hideharu)[JP/JP] 肥後成人(HIGO, Naruhito)[JP/JP] 〒305-0856 茨城県つくば市観音台1丁目25番11号 久光製薬株式会社 筑波研究所内 Ibaraki, (JP)</p> <p>(74) 代理人 弁理士 葛和清司, 外(KUZUWA, Kiyoshi et al.) 〒102-0083 東京都千代田区麹町3丁目2番地 相互麹町第一ビル 葛和国际特許事務所 Tokyo, (JP)</p>		<p>(81) 指定国 AU, CA, CN, KR, US, 欧州特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE)</p> <p>添付公開書類 国際調査報告書</p>
<p>(54) Title: ADHESIVE PREPARATIONS</p> <p>(54) 発明の名称 貼付製剤</p> <p>(57) Abstract Adhesive preparations enabling improved percutaneous absorption of physiologically active substances, in particular, matrix adhesive preparations containing a basic drug salt and an organic acid salt having an average powder grain size of from 0.1 to 100 μm.</p>		

## (57)要約

生理活性物質の経皮吸収性を高めた貼付製剤、とくに塩基性薬物塩および粉体平均粒子径が0.1～100 $\mu$ mである有機酸塩を含んでなるマトリックス貼付製剤を提供する。

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に掲載されたPCT加盟国を同定するために使用されるコード(参考情報)

AE	アラブ首長国連邦	DM	ドミニカ	KZ	カザフスタン	RU	ロシア
AL	アルバニア	EE	エストニア	LC	セントルシア	SD	スーダン
AM	アルメニア	ES	スペイン	LI	リヒテンシュタイン	SE	スウェーデン
AT	オーストリア	FI	フィンランド	LK	スリ・ランカ	SG	シンガポール
AU	オーストラリア	FR	フランス	LR	リベリア	SI	スロヴェニア
AZ	アゼルバイジャン	GA	ガボン	LS	レソト	SK	スロヴァキア
BA	ボスニア・ヘルツェゴビナ	GB	英国	LT	リトアニア	SL	シエラ・レオネ
BB	バルバドス	GD	グレナダ	LU	ルクセンブルグ	SN	セネガル
BE	ベルギー	GE	グルジア	LV	ラトヴィア	SZ	スワジランド
BF	ブルキナ・ファソ	GH	ガーナ	MA	モロッコ	TD	チャード
BG	ブルガリア	GM	ガンビア	MC	モナコ	TG	トーゴ
BJ	ベナン	GN	ギニア	MD	モルドヴァ	TJ	タジキスタン
BR	ブラジル	GW	ギニア・ビサオ	MG	マダガスカル	TZ	タンザニア
BY	ベラルーシ	GR	ギリシャ	MK	マケドニア旧ユーゴスラヴィア共和国	TM	トルクメニスタン
CA	カナダ	HR	クロアチア	ML	マリ	TR	トルコ
CF	中央アフリカ	HU	ハンガリー	MN	モンゴル	TT	トリニダード・トバゴ
CG	コンゴ	ID	インドネシア	MR	モーリタニア	UA	ウクライナ
CH	スイス	IE	アイルランド	MW	マラウイ	UG	ウガンダ
CI	コートジボアール	IL	イスラエル	MX	メキシコ	US	米国
CM	カメルーン	IN	インド	NE	ニジェール	UZ	ウズベキスタン
CN	中国	IS	アイスランド	NL	オランダ	VN	ヴェトナム
CR	コスタ・リカ	IT	イタリア	NO	ノルウェー	YU	ユーゴスラビア
CU	キューバ	JP	日本	NZ	ニュージーランド	ZA	南アフリカ共和国
CY	キプロス	KE	ケニア	PL	ポーランド	ZW	ジンバブエ
CZ	チェコ	KG	キルギスタン	PT	ポルトガル		
DE	ドイツ	KP	北朝鮮	RO	ルーマニア		
DK	デンマーク	KR	韓国				

## 明 細 書

## 貼付製剤

技術分野

本発明は塩基性薬物の塩を含有し、薬物の皮膚透過性が非常に優れた経皮吸収製剤に関する。

背景技術

薬物の投与方法としては、従来から経口投与、直腸投与、皮内投与、静脈内投与の種々の方法が知られており、中でも経口投与が広く採用されている。しかしながら経口投与の場合、薬物の吸収後、肝臓での初回通過効果を受け易いことや、投与後一時的に必要以上の血中濃度が認められる等の欠点があった。また経口投与においては胃腸管障害、嘔吐感、食欲不振等の副作用も多く報告されている。また近年の老人化社会においては、嚥下力の低下した患者が増え、より服用しやすい製剤が臨床上望まれている。

従って、このような経口投与の欠点を解消し、安全且つ持続的に患者がより服用し易いことを目的に、経皮投与製剤の開発が積極的に進められ、その製品も上市されている。

しかしながら、かかる経皮吸収製剤における薬物の経皮吸収性は未だ不十分な場合が多く、多くの薬物はその低い経皮吸収性から経皮吸収製剤の開発が困難であり、その目的を十分に達成し得ているとは言い難い。すなわち正常皮膚は本来異物の体内への侵入を防ぐバリアー機能をもっているため、通常の経皮吸収製剤に用いられている基剤では、配合された薬効成分の十分な経皮吸収は得難い場合が多い。

そのため、皮膚の角質層を介する薬物の経皮吸収性を高める工夫が必要とされ、いわゆる経皮吸収促進剤を基剤に配合することが一般的に試みられている。例えば、低級アルキルアミドと組み合わせた吸収促進剤としてジメチルアセトアミドとエチルアルコール、イソプロピルアルコール、イソプロピルパルミテート等(米

国特許第3, 472, 931号公報)や、2-ピロリドンと適当なオイル、直鎖脂肪酸とアルコールのエステルを組み合わせた例(米国特許第4, 017, 641号公報)、また低級アルコールと炭素数7~20のアルコール、炭素数5~30の脂肪酸炭化水素、炭素数19~26の脂肪酸カルボン酸のアルコールエステル、炭素数10~24のモノまたはジエーテル、炭素数11~15のケトンと水の組み合わせた例(特開昭61-249934号公報)等がすでに提案されている。しかしながら、これら従来吸収促進剤および吸収促進組成物は皮膚に対する安全性においていまだ十分であるとは言い難い。

また、経皮投与製剤として、薬物と有機酸を組み合わせた手法も報告されている。例えば、天然ゴム系粘着剤に吉草酸ベタメタゾンと有機酸を組み合わせたテープ製剤の例(特開昭56-61312号公報)、また、アクリル系粘着剤に非ステロイド系消炎鎮痛剤と有機酸を組み合わせたテープ製剤の例(特開昭62-126119号公報(米国特許第4, 740, 374号公報))、また、スチレン-イソブレン-スチレンブロック共重合体ポリマーに、薬効成分としてサリチル酸メチル、乳化剤、有機酸、可塑剤、粘着付与樹脂、及び水を組み合わせたパップ型製剤の例(特開昭63-159315号公報)等がすでに提案されている。しかしながら、上記公報での、これら有機酸の使用目的は安定性の改善、溶解性の改善及びpH調整剤であり、また、これらの薬物は酸性もしくは中性であるため、本発明の有機酸の使用目的とするイオン対の形成を介して、生理活性物質の皮膚透過性を向上させる製剤ではない。

さらに、塩基性の生理活性物質の皮膚透過性を向上させる手法も試みられている。例えば、アクリル系粘着剤にクエン酸と塩酸イソプレテレノールを組み合わせたテープ製剤の例(特開昭63-79820号公報)、また、アクリル系粘着剤に有機酸とピンボセチンを組み合わせたテープ製剤の例(特開平5-25039号公報)等が報告されているが、剥離時の刺激性の問題や、薬物の放出量が治療に十分な効果をもたらすに至っていない。

本発明は上述した従来技術の課題を解決するためになされたものであって、生理活性物質の経皮吸収性を高めたマトリックス型貼付製剤を提供することを目的とする。WO 96/16642には塩型の塩基性薬物に有機酸塩を含有させた



貼付製剤の技術が開示されているが、含有する有機酸塩の粒子径の効果は示されていない。

### 発明の開示

本発明者らは、かかる課題を解決すべく、鋭意研究を重ねる中で、塩基性薬物を塩型で含有する貼付製剤に、特定の粒子径を有する有機酸塩を含有させると、イオン対の形成を介して薬物の皮膚への溶解性を向上させ、皮膚への分配率を高める事により、薬物の皮膚透過性を有意に向上させる事を見出し、本発明を完成するに至った。具体的には、含有させる塩基性薬物および有機酸塩の粉体の平均粒子径（ここでいう平均粒子径とは、粒度分析計を用いて測定したときの体積平均粒子径を指す。）が $100\mu\text{m}$ 以下において、その効果が認められた。とくに脂溶性の基剤においては、薬物および有機酸塩の溶解性が著しく悪く、製剤中で粉体として存在するが、その場合、有機酸塩の粒子径の大きさにより、薬物の経皮吸収性に大きく影響を与えることが判明した。とりわけ有機酸塩としては、酢酸ナトリウムの効果が高く、その場合、平均粒子径が $0.1\sim 10\mu\text{m}$ において、きわめて優れた薬物経皮吸収促進効果を発揮する。

従って本発明は、塩基性薬物塩および粉体平均粒子径が $0.1\sim 100\mu\text{m}$ である有機酸塩を含んでなる貼付製剤に関する。

また本発明は、有機酸塩の粉体平均粒子径が $0.1\sim 10\mu\text{m}$ である、上記の貼付剤に関する。

さらに本発明は、有機酸塩 $0.01\sim 15$ 重量%を含んでなる上記の貼付剤に関する。

また本発明は、塩基性薬物 $0.1\sim 20$ 重量%を含んでなる上記の貼付剤に関する。

さらにまた本発明は、有機酸塩が酢酸塩であることを特徴とする、上記の貼付剤に関する。

そして本発明は、有機酸塩が酢酸ナトリウムであることを特徴とする、上記の貼付剤にも関する。

尚、本発明の貼付製剤は薬物の皮膚透過性、皮膚刺激性、含量安定性または基

剤の物理的安定性に優れた貼付製剤を提供するものである。

また、本発明において貼付製剤はマトリックス型製剤であることが好ましい。

### 図面の簡単な説明

#### 図 1

実施例 1 ～ 3 および比較例 1 の皮膚透過試験の結果を示すグラフである。

#### 図 2

実施例 6 ～ 8 および比較例 4 ～ 5 の皮膚透過試験の結果を示すグラフである。

#### 図 3

実施例 11 ～ 13 および比較例 8 ～ 9 の皮膚透過試験の結果を示すグラフである。

いずれの薬物においても、粉体の粒子径が小さいものを用いた場合のほうが、優れた薬物の皮膚透過性を示した。

### 発明の実施の形態

本発明の実施の態様として、本発明に係る貼付製剤の粘着層中の組成および形態に関して説明する。

本発明の貼付製剤の粘着層中において使用される有機酸塩としては、脂肪族(モノ、ジ、トリ)カルボン酸(例えば、酢酸、プロピオン酸、イソ酪酸、カプロン酸、乳酸、マレイン酸、ピルビン酸、シュウ酸、コハク酸、酒石酸等)、芳香族カルボン酸(例えば、フタル酸、サリチル酸、安息香酸、アセチルサリチル酸等)、アルキルスルホン酸(例えば、エタンスルホン酸、プロピルスルホン酸、ブタンスルホン酸、ポリオキシエチレンアルキルエーテルスルホン酸等)、アルキルスルホン酸誘導体(例えば、N-2-ヒドロキシエチルピペリジーン-N'-2-エタンスルホン酸(以下、「HEPES」と略記する)等)、コール酸誘導体(例えば、デヒドロコール酸等)の各水溶性無機塩類を挙げることができ、特に酢酸ナトリウムが好ましい。また、これらの有機酸塩は無水物でも水和物でも良いが、疎水性の粘着層中に用いられる場合には無水物が好ましい。

これらの有機酸塩は、貼付製剤としての十分な透過量及び皮膚への刺激性を考

慮すると、粘着剤層の組成全体の重量に基づいて、0.01～15重量%であることが好ましく、さらに好ましくは、0.1～10重量%、特に好ましくは0.1～5重量%の量で配合されることができる。

また有機酸塩の平均粒子径が約100 $\mu$ m以上の市販の粉体である場合には(酢酸ナトリウムの場合一般に市販されているものは平均粒子径が約500 $\mu$ m以上の粉体である。)、優れた薬物経皮吸収性を得るために製造工程で100 $\mu$ m以下に粉砕し、その平均粒子径を0.1～100 $\mu$ mとすることが好ましい。より好ましくは、0.1～50 $\mu$ m、とくに好ましくは0.1～10 $\mu$ mである。すなわち、粉体の粒子径が小さい程イオン対形成がより十分に促進されるためであると考えられる。有機酸塩を粉砕する方法としては、予め粉体を乾式で粉砕したものを用いてもよく、また、未粉砕のものを、他の基剤成分を含有した溶液に入れ、湿式攪拌粉砕してもよい。例えば、乾式の粉砕機としては、超音速ジェット粉砕機ジェットミル(日本ニューマチック工業(株)製)等が、また、湿式の粉砕機としては、超微粉砕機マイクロス((株)奈良機械製作所製)等が使用できる。

また、本発明の貼付製剤の粘着層において使用される薬物としては、有機酸またはその塩とイオン対を形成する無機塩または有機酸より形成される塩基性薬物塩であれば特にその種に限定はないが、例えば、催眠・鎮静剤(塩酸フルラゼパム、塩酸リルマザホン等)、解熱消炎鎮痛剤(酒石酸ブトルファノール、クエン酸ペリソキサール等)、興奮・覚醒剤(塩酸メタンフェタミン、塩酸メチルフェニデート等)、精神神経用剤(塩酸クロルプロマジン、塩酸イミプラミン等)、局所麻酔剤(塩酸リドカイン、塩酸プロカイン等)、泌尿器官用剤(塩酸オキシブチニン等)、骨格筋弛緩剤(塩酸チザニジン、塩酸エペリゾン、メシル酸プリジノール等)、自律神経用剤(塩化カルプロニウム、臭化ネオスチグミン等)、抗パーキンソン剤(塩酸トリヘキシフェニジル、塩酸アマンタジン等)、抗ヒスタミン剤(フマル酸クレマスチン、タンニン酸ジフェンヒドラミン等)、気管支拡張剤(塩酸ツロブテロール、塩酸プロカテロール等)、強心剤(塩酸イソプレナリン、塩酸ドパミン等)、冠血管拡張剤(塩酸ジルチアゼム、塩酸ベラパミル等)、末梢血管拡張剤(クエン酸ニカメタート、塩酸トラゾリン等)、循環器官用剤(塩酸フルナリジン、塩酸ニ

カルジピン等)、不整脈用剤(塩酸プロプラノロール、塩酸アルプレノロール等)、抗アレルギー剤(フマル酸ケトチフェン、塩酸アゼラスチン等)、鎮暈剤(メシル酸ベタヒスチン、塩酸ジフェニドール等)、セロトニン受容体拮抗制吐剤、麻薬系の鎮痛剤(硫酸モルヒネ、クエン酸フェンタニル等)が挙げられる。

なおこれらの薬剤は単独で用いても2種類以上併用してもよく、無機塩あるいは有機塩のいずれの形態の薬物も当然含まれる。また、薬物は貼付製剤としての十分な透過量及び発赤等の皮膚への刺激性等を考慮して、粘着層の組成全体の重量に基づいて、0.1~20重量%の量で配合されることができる。

本発明の貼付製剤の粘着層には吸収促進剤を含有させてもよく、使用され得る吸収促進剤としては、従来皮膚での吸収促進作用が認められている化合物のいずれでもよく、例えば炭素鎖数6~20の脂肪酸、脂肪アルコール、脂肪酸エステルまたはエーテル類、芳香族系有機酸、芳香族系アルコール、芳香族系有機酸エステルまたはエーテル(以上は飽和、不飽和のいずれでもよく、また、環状、直鎖状分枝状のいずれでもよい)、さらに、乳酸エステル類、酢酸エステル類、モノテルペン系化合物、セスキテルペン系化合物、エイゾン(Azone)、エイゾン(Azone)誘導体、グリセリン脂肪酸エステル類、ソルビタン脂肪酸エステル類(Span系)ポリソルベート系(Tween系)、ポリエチレングリコール脂肪酸エステル類、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油系(HCO系)、ショ糖脂肪酸エステル類等が挙げられる。

具体的にはカプリル酸、カプリン酸、カプロン酸、ラウリン酸、ミリスチン酸、パルミチン酸、ステアリン酸、オレイン酸、リノール酸、リノレン酸、ラウリルアルコール、ミリスチルアルコール、オレイルアルコール、セチルアルコール、ラウリン酸メチル、ミリスチン酸イソプロピル、ミリスチン酸ミリスチル、ミリスチン酸オクチルドデシル、パルミチン酸セチル、サリチル酸、サリチル酸メチル、サリチル酸グリコール、ケイ皮酸、ケイ皮酸メチル、クレゾール、乳酸セチル、酢酸エチル、酢酸プロピル、ゲラニオール、チモール、オイゲノール、テルピネオール、1-メントール、ボルネオオール、d-リモネン、イソオイゲノール、イソボルネオール、ネロール、d-1-カンフル、グリセリンモノラウレート、グリセリンモノオレエート、ソルビタンモノラウレート、ショ糖モノラウレート、

ポリソルベート 20、プロピレングリコール、ポリエチレングリコールモノラウレート、ポリエチレングリコールモノステアレート、HCO-60、1-[2-(デシルチオ)エチル]アザシクロペンタン-2-オン(以下、「ピロチオデカン」と略記する。)が好ましく、特にラウリルアルコール、1-メントール、プロピレングリコール、ピロチオデカンが好ましい。

このような吸収促進剤は、貼付製剤としての十分な透過性及び発赤、浮腫等の皮膚への刺激性等を考慮して、粘着層の組成全体の重量に基づいて、0.01~20重量%であることが好ましく、さらに好ましくは、0.05~10重量%、とくに好ましくは、0.1~5重量%の量で配合されることができる。

本発明の貼付製剤の粘着層において使用される脂溶性の疎水性高分子としては、スチレン-イソプレネ-スチレンブロック共重合体(以下、SISと略記する。)、イソプレングム、ポリイソブチレン(以下、PIBと略記する。)、スチレン-ブタジエネ-スチレンブロック共重合体(以下、SBSと略記する。)、スチレン-ブタジエングム(以下、SBRと略記する。)アクリル系ポリマー(2-エチルヘキシルアクリレート、酢酸ビニル、メタクリレート、メトキシエチルアクリレート、アクリル酸の少なくとも2種の共重合体)を挙げることができる。とくにSIS、PIBもしくは2種のブレンドおよびアクリル系ポリマーが好ましい。

このような疎水性高分子の粘着層の組成全体の重量に基づく配合量は、粘着剤層の形成及び十分な透過性を考慮して、SIS、PIB等では、10~60重量%、好ましくは15~50重量%、さらに好ましくは18~40重量%の量であることができる。同様にアクリル系ポリマーでは、10~98重量%、好ましくは20~98重量%、さらに好ましくは30~98重量%の量であることができる。

本発明の貼付製剤の粘着層において使用される粘着付与樹脂としては、ロジン誘導体(例えば、ロジン、ロジンのグリセリンエステル、水添ロジン、水添ロジンのグリセリンエステル、ロジンのペンタエリスツールエステル等)、脂環族飽和炭化水素樹脂、脂肪族系炭化水素樹脂、テルペン樹脂、マレイン酸レジン等が挙げられる。特に水添ロジンのグリセリンエステル、脂環族飽和炭化水素樹脂、脂肪族系炭化水素樹脂、テルペン樹脂が好ましい。

このような粘着付与樹脂の粘着層の組成全体に基づく配合量は、貼付製剤とし

ての十分な粘着力及び剥離時の皮膚への刺激性を考慮して、10～70重量%、好ましくは15～60重量%、さらに好ましくは20～50重量%であることができる。

本発明の貼付製剤の粘着層の可塑剤としては、石油系オイル（例えば、パラフィン系プロセスオイル、ナフテン系プロセスオイル、芳香族系プロセスオイル等）、スクワラン、スクワレン、植物系オイル（例えば、オリーブ油、ツバキ油、ひまし油、トール油、ラッカセイ油）、二塩基酸エステル（例えば、ジブチルフタレート、ジオクチルフタレート等）、液状ゴム（例えば、ポリブテン、液状イソプレンゴム）、ジエチレングリコール、ポリエチレングリコール、サリチル酸グリコール、プロピレングリコール、ジプロピレングリコール、クロタミトン等が挙げられる。特に流動パラフィン、液状ポリブテン、サリチル酸グリコール、クロタミトンが好ましい。

このような可塑剤の粘着層の組成全体に基づく配合量は、十分な透過性及び貼付製剤としての十分な凝集力の維持を考慮して、10～70重量%、好ましくは15～60重量%、さらに好ましくは20～50重量%であることができる。

また、必要に応じて、抗酸化剤、充填剤、架橋剤、防腐剤、紫外線吸収剤を用いることができ、抗酸化剤としては、トコフェロール及びこれらのエステル誘導体、アスコルビン酸、アスコルビン酸ステアリン酸エステル、ノルジヒドログアヤレチン酸、ジブチルヒドロキシトルエン（BHT）、ブチルヒドロキシアニソール等が望ましい。充填剤としては、炭酸カルシウム、炭酸マグネシウム、ケイ酸塩（例えば、ケイ酸アルミニウム、ケイ酸マグネシウム等）、ケイ酸、硫酸バリウム、硫酸カルシウム、亜鉛酸カルシウム、酸化亜鉛、酸化チタン等が望ましい。架橋剤としては、アミノ樹脂、フェノール樹脂、エポキシ樹脂、アルキド樹脂、不飽和ポリエステル等の熱硬化性樹脂、イソシアネート化合物、ブロックイソシアネート化合物、有機系架橋剤、金属または金属化合物等の無機系架橋剤が望ましい。防腐剤としては、パラオキシ安息香酸エチル、パラオキシ安息香酸プロピル、パラオキシ安息香酸ブチル等が望ましい。紫外線吸収剤としては、p-アミノ安息香酸誘導体、アントラニル酸誘導体、サリチル酸誘導体、クマリン誘導体、アミノ酸系化合物、イミダゾリン誘導体、ピリミジン誘導体、ジオキサン誘導体

等が望ましい。

このような抗酸化剤、充填剤、架橋剤、防腐剤、紫外線吸収剤は、合計で、貼付製剤の粘着層の組成全体の重量に基づいて、好ましくは10重量%以下、さらに好ましくは5重量%以下、とくに好ましくは2重量%以下の量で配合されることができる。

このような組成を有する粘着層は、いずれの方法によっても製造されることができる。例えば、薬物を含む基剤組成を熱融解させ、離型紙又は支持体に塗工後、支持体又は離型紙と張り合わせて本剤を得る。また、薬物を含む基剤成分をトルエン、ヘキサン、酢酸エチル等の溶媒に溶解させ、離型紙又は支持体上に伸展して溶剤を乾燥除去後、支持体あるいは離型紙と張り合わせ本剤を得る。

また、本発明の貼付製剤は、粘着層が、有機酸塩と薬物を含む上記のような組成であれば、その他の構成や各構成部分の素材は、いずれの種類のものであってもよい。

例えば、本発明の貼付製剤は、上記粘着層の他、それを支持する支持体層及び粘着層上に設けられる離型紙層からなることができる。

支持体層は、伸縮性または非伸縮性の支持体を用いることができる。例えば布、不織布、ポリウレタン、ポリエステル、ポリ酢酸ビニル、ポリ塩化ビニリデン、ポリエチレン、ポリエチレンテレフタレート、アルミニウムシート等、又はそれらの複合素材から選択される。

### 実施例

以下、本発明の実施例を示して、本発明をさらに具体的に説明するが、本発明はこれらの実施例に限定されるものではなく、本発明の技術的思想を逸脱しない範囲での種々の変更が可能である。尚、実施例において、「%」は、全て重量%を意味するものとする。

#### (実施例1)

スチレンーイソプレンースチレンブロックコポリマー 24.0%

(S I S)

脂環族飽和炭化水素樹脂（アルコンP-100）	29.5%
流動パラフィン（クリストール352）	41.0%
ピロチオデカン	2.0%
酢酸ナトリウム	1.5%
フマル酸ケトチフェン	1.5%
ブチルヒドロキシトルエン [BHT（ヨシノックス）]	0.5%
全量	100.0%

予め、ジェットミルにて粉碎した酢酸ナトリウム（平均粒子径  $7\mu\text{m}$ ）を用い、含有する高分子を熱融解させ、離型紙上に塗工後、支持体と張り合わせて本発明のマトリックス貼付製剤を得た。

（実施例2）

予め、乳鉢にて粉碎した酢酸ナトリウム（平均粒子径  $43\mu\text{m}$ ）を用い、他の成分および試作工程は実施例1と同じとした。

（実施例3）

予め、乳鉢にて粉碎した酢酸ナトリウム（平均粒子径  $91\mu\text{m}$ ）を用い、他の成分および試作工程は実施例1と同じとした。

（実施例4）

S I S	22.5%
脂環族飽和炭化水素樹脂（アルコンP-85）	27.5%
流動パラフィン	32.0%
ラウリルアルコール	5.0%
酢酸ナトリウム	5.0%
塩酸リドカイン	7.5%
B H T	0.5%
全量	100.0%

予め、乳鉢にて粉碎した酢酸ナトリウム（平均粒子径  $43\mu\text{m}$ ）を用い、含有する高分子を熱融解させ、離型紙上に塗工後、支持体と張り合わせて本発明のマ



トリックス貼付製剤を得た。

(実施例 5)

S I S	1 5 . 5 %
ポリイソブチレン (P I B)	6 . 5 %
脂環族飽和炭化水素樹脂 (アルコン P - 1 0 0)	3 3 . 0 %
流動パラフィン	3 1 . 5 %
クロタミトン	5 . 0 %
酢酸ナトリウム	3 . 0 %
塩酸オキシブチニン	5 . 0 %
B H T	0 . 5 %
全量	1 0 0 . 0 %

予め、乳鉢にて粉碎した酢酸ナトリウム (平均粒子径  $43 \mu\text{m}$ ) を用い、含有する高分子を熱融解させ、離型紙上に塗工後、支持体と張り合わせて本発明のマトリックス貼付製剤を得た。

(実施例 6)

S I S	2 6 . 0 %
水添ロジンエステル	3 5 . 0 %
流動パラフィン	2 8 . 6 %
クロタミトン	5 . 0 %
ピロチオデカン	3 . 0 %
酢酸ナトリウム	0 . 4 %
塩酸チザニジン	1 . 5 %
B H T	0 . 5 %
全量	1 0 0 . 0 %

予め、ジェットミルにて粉碎した酢酸ナトリウム (平均粒子径  $7 \mu\text{m}$ ) を含む全ての組成をトルエンに含有溶解させ、離型紙上に塗工後溶剤を乾燥除去し、支持体と張り合わせて本発明のマトリックス貼付製剤を得た。

## (実施例 7)

予め、乳鉢にて粉碎した酢酸ナトリウム（平均粒子径  $4.3 \mu\text{m}$ ）を用い、他の成分および試作工程は実施例 6 と同じとした。

## (実施例 8)

予め、乳鉢にて粉碎した酢酸ナトリウム（平均粒子径  $9.1 \mu\text{m}$ ）を用い、他の成分および試作工程は実施例 6 と同じとした。

## (実施例 9)

P I B	28.5%
ロジンエステル	29.5%
流動パラフィン	33.5%
1-メントール	3.0%
酢酸ナトリウム	2.0%
メシル酸プリジノール	3.0%
B H T	0.5%
全量	100.0%

予め、ジェットミルにて粉碎した酢酸ナトリウム（平均粒子径  $7 \mu\text{m}$ ）を含む全ての組成をトルエンに含有溶解させ、離型紙上に塗工後溶剤を乾燥除去し、支持体と張り合わせて本発明のマトリックス貼付製剤を得た。

## (実施例 10)

S I S	20.5%
P I B	5.5%
テルペン樹脂 (Y S レジン P x 1000)	21.0%
流動パラフィン	44.0%
プロピレングリコール	2.5%
酢酸ナトリウム	3.0%
塩酸ツロブテロール	3.0%
B H T	0.5%
全量	100.0%

予め、乳鉢にて粉碎した酢酸ナトリウム（平均粒子径  $9.1 \mu\text{m}$ ）を含む全ての組成をトルエンに含有溶解させ、離型紙上に塗工後溶剤を乾燥除去し、支持体と張り合わせて本発明のマトリックス貼付製剤を得た。

（実施例 1 1）

S I S	24.0%
脂環族飽和炭化水素樹脂（アルコン P-100）	30.0%
流動パラフィン	38.0%
ピロチオデカン	3.0%
酢酸ナトリウム	1.5%
クエン酸フェンタニル	3.0%
B H T	0.5%
全量	100.0%

上記成分中、全ての粉体成分（酢酸ナトリウム、クエン酸フェンタニル）を流動パラフィンに含有させマイクロスにより粉碎し、粉体の平均粒子径を  $10 \mu\text{m}$  以下とした。これとその他全ての組成をトルエンに含有溶解させ、離型紙上に塗工後溶剤を乾燥除去し、支持体と張り合わせて本発明のマトリックス貼付製剤を得た。

（実施例 1 2）

予め、乳鉢にて粉碎した酢酸ナトリウム（平均粒子径  $4.3 \mu\text{m}$ ）を用い、他の成分は実施例 1 1 と同じとし、粉碎機能を持たない攪拌機を用いて製剤を作成した。

（実施例 1 3）

予め、乳鉢にて粉碎した酢酸ナトリウム（平均粒子径  $9.1 \mu\text{m}$ ）を用い、他の成分は実施例 1 1 と同じとし、粉碎機能を持たない攪拌機を用いて製剤を作成した。

（実施例 1 4）

S I S	21.0%
-------	-------

P I B	9. 5 %
脂肪族系炭化水素樹脂（クイントンB 1 7 0）	2 5. 0 %
ポリブテン	5. 5 %
流動パラフィン	2 8. 5 %
プロピレングリコール	3. 0 %
酢酸ナトリウム	2. 0 %
塩酸プロプラノロール	5. 0 %
B H T	0. 5 %
全量	1 0 0. 0 %

上記成分中、全ての粉体成分（酢酸ナトリウム、塩酸プロプラノロール）を流動パラフィンに含有させマイクロスにより粉碎し、粉体の平均粒子径を $50\mu\text{m}$ 以下とした。これとその他全ての組成をトルエンに含有溶解させ、離型紙上に塗工後溶剤を乾燥除去し、支持体と張り合わせて本発明のマトリックス貼付製剤を得た。

（実施例 1 5）

S I S	1 8. 0 %
P I B	6. 0 %
脂環族飽和炭化水素樹脂（アルコンP - 1 0 0）	3 1. 5 %
流動パラフィン	3 0. 5 %
ラウリルアルコール	5. 0 %
酢酸ナトリウム	5. 0 %
塩酸アゼラスチン	3. 5 %
B H T	0. 5 %
全量	1 0 0. 0 %

上記成分中、全ての粉体成分（酢酸ナトリウム、塩酸アゼラスチン）を流動パラフィンに含有させマイクロスにより粉碎し、粉体の平均粒子径を $100\mu\text{m}$ 以下とした。これとその他全ての組成をトルエンに含有溶解させ、離型紙上に塗工

後溶剤を乾燥除去し、支持体と張り合わせて本発明のマトリックス貼付製剤を得た。

(実施例 16)

アクリル系ポリマー (ニッセツPE-300 : 日本カーバイト工業製)

92.0%

架橋剤 (ニッセツCK-100 : 日本カーバイト工業製)

0.5%

1-メントール

3.0%

酢酸ナトリウム

1.5%

クエン酸フェンタニル

3.0%

全量

100.0%

上記成分中、ピロチオデカン、クエン酸フェンタニルおよび予めジェットミルにて粉碎した酢酸ナトリウム (平均粒子径  $7\mu\text{m}$ ) をエタノールに加え、室温で攪拌溶解させた後、アクリル系ポリマーの酢酸エチル溶液および架橋剤を添加して攪拌し、離型紙上に塗工後加熱架橋させ、支持体と張り合わせて本発明のマトリックス貼付製剤を得た。

比較例

(比較例 1)

未粉碎の酢酸ナトリウム (平均粒子径  $535\mu\text{m}$ ) を用い、他の成分および試作工程は実施例 1 と同じとした。

(比較例 2)

未粉碎の酢酸ナトリウム (平均粒子径  $535\mu\text{m}$ ) を用い、他の成分および試作工程は実施例 4 と同じとした。

(比較例 3)

未粉碎の酢酸ナトリウム (平均粒子径  $535\mu\text{m}$ ) を用い、他の成分および試作工程は実施例 5 と同じとした。

(比較例 4)

予め、乳鉢にて粉碎した酢酸ナトリウム（平均粒子径  $200\ \mu\text{m}$ ）を用い、他の成分および試作工程は実施例 6 と同じとした。

（比較例 5）

未粉碎の酢酸ナトリウム（平均粒子径  $535\ \mu\text{m}$ ）を用い、他の成分および試作工程は実施例 6 と同じとした。

（比較例 6）

未粉碎の酢酸ナトリウム（平均粒子径  $535\ \mu\text{m}$ ）を用い、他の成分および試作工程は実施例 9 と同じとした。

（比較例 7）

未粉碎の酢酸ナトリウム（平均粒子径  $535\ \mu\text{m}$ ）を用い、他の成分および試作工程は実施例 10 と同じとした。

（比較例 8）

予め、乳鉢にて粉碎した酢酸ナトリウム（平均粒子径  $139\ \mu\text{m}$ ）を用い、他の成分は実施例 11 と同じとし、粉碎機能を持たない攪拌機を用いて製剤を作成した。

（比較例 9）

未粉碎の酢酸ナトリウム（平均粒子径  $535\ \mu\text{m}$ ）を用い、他の成分は実施例 11 と同じとし、粉碎機能を持たない攪拌機を用いて製剤を作成した。

（比較例 10）

未粉碎の酢酸ナトリウム（平均粒子径  $535\ \mu\text{m}$ ）を用い、他の成分は実施例 14 と同じとし、粉碎機能を持たない攪拌機を用いて製剤を作成した。

（比較例 11）

未粉碎の酢酸ナトリウム（平均粒子径  $535\ \mu\text{m}$ ）を用い、他の成分は実施例 15 と同じとし、粉碎機能を持たない攪拌機を用いて製剤を作成した。

（比較例 12）

未粉碎の酢酸ナトリウム（平均粒子径  $535\ \mu\text{m}$ ）を用い、他の成分および試作工程は実施例 16 と同じとした。

〈ヘアレスマウス皮膚透過試験〉

ヘアレスマウス背部皮膚を剥離し、真皮側をレセプター層側にし、 $37^{\circ}\text{C}$ の温

水を外周部に循環させたフロースルーセル ( $5 \text{ cm}^2$ ) に装着した。角質層側に実施例 1～3、6～8 及び 11～13 並びに比較例 1、4、5、8 及び 9 において得られた貼付製剤を塗布し、レセプター層に生理食塩水を用い、 $5 \text{ ml} / \text{時間}$  ( $\text{hr}$ ) の速さで 1 時間毎 (または 2 時間毎) に 12 時間 (または 18 時間、24 時間) までサンプリングを行った。各時間毎に得られたレシーバー溶液は、流量を正確に測り、高速液体クロマトグラフ法により薬物濃度を測定し、1 時間当たりの透過速度を算出し、下記式に従って皮膚透過速度を決定した。

$$\begin{aligned} \text{皮膚透過速度 } (\mu \text{ g} / \text{cm}^2 / \text{hr}) = \\ \{ \text{サンプル濃度 } (\mu \text{ g} / \text{ml}) \times \text{流量 } (\text{ml}) \} / \text{製剤の適用面積 } (\text{cm}^2) \end{aligned}$$

#### 産業上の利用可能性

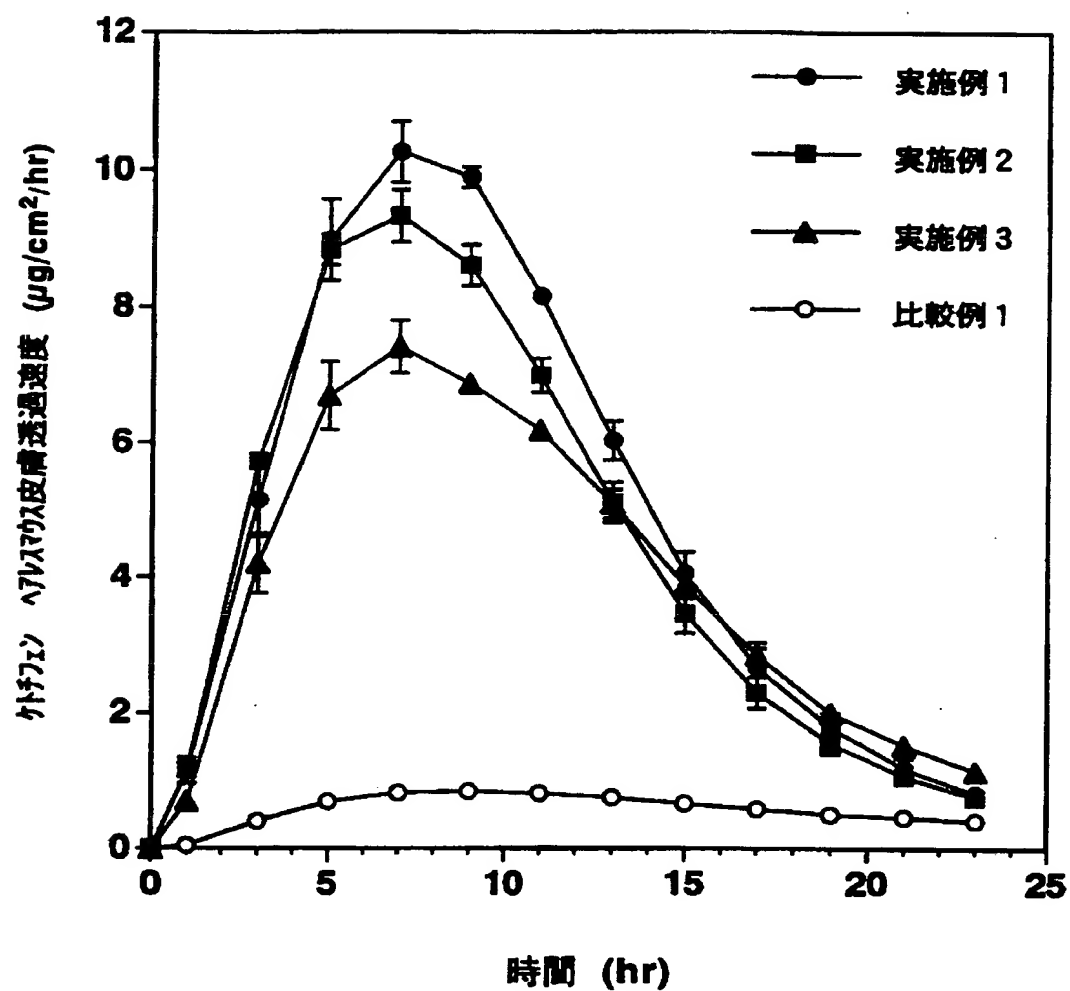
本発明の貼付製剤によれば、薬物が、皮膚を介して循環血中に効率よく吸収されることができる。また、経口投与の場合に見られる消化器系の副作用や急激な血中濃度の上昇に伴って起こり得る中枢系の副作用も回避することができる。さらに、皮膚に対する刺激性が著しく低い。従って経皮適用を目的とする外用製剤としてとくに有効である。

## 請 求 の 範 囲

1. 塩基性薬物塩および粉体平均粒子径が $0.1 \sim 100 \mu\text{m}$ である、有機酸塩を含んでなる貼付製剤。
2. 有機酸塩の粉体平均粒子径が $0.1 \sim 10 \mu\text{m}$ である、請求項1記載の貼付製剤。
3. 有機酸塩 $0.01 \sim 15$ 重量%を含んでなる、請求項1又は2に記載の貼付製剤。
4. 塩基性薬物 $0.1 \sim 20$ 重量%を含んでなる、請求項1又は2に記載の貼付製剤。
5. 有機酸塩が酢酸塩であることを特徴とする、請求項1～3のいずれかに記載の貼付製剤。
6. 有機酸塩が酢酸ナトリウムであることを特徴とする、請求項5に記載の貼付製剤。



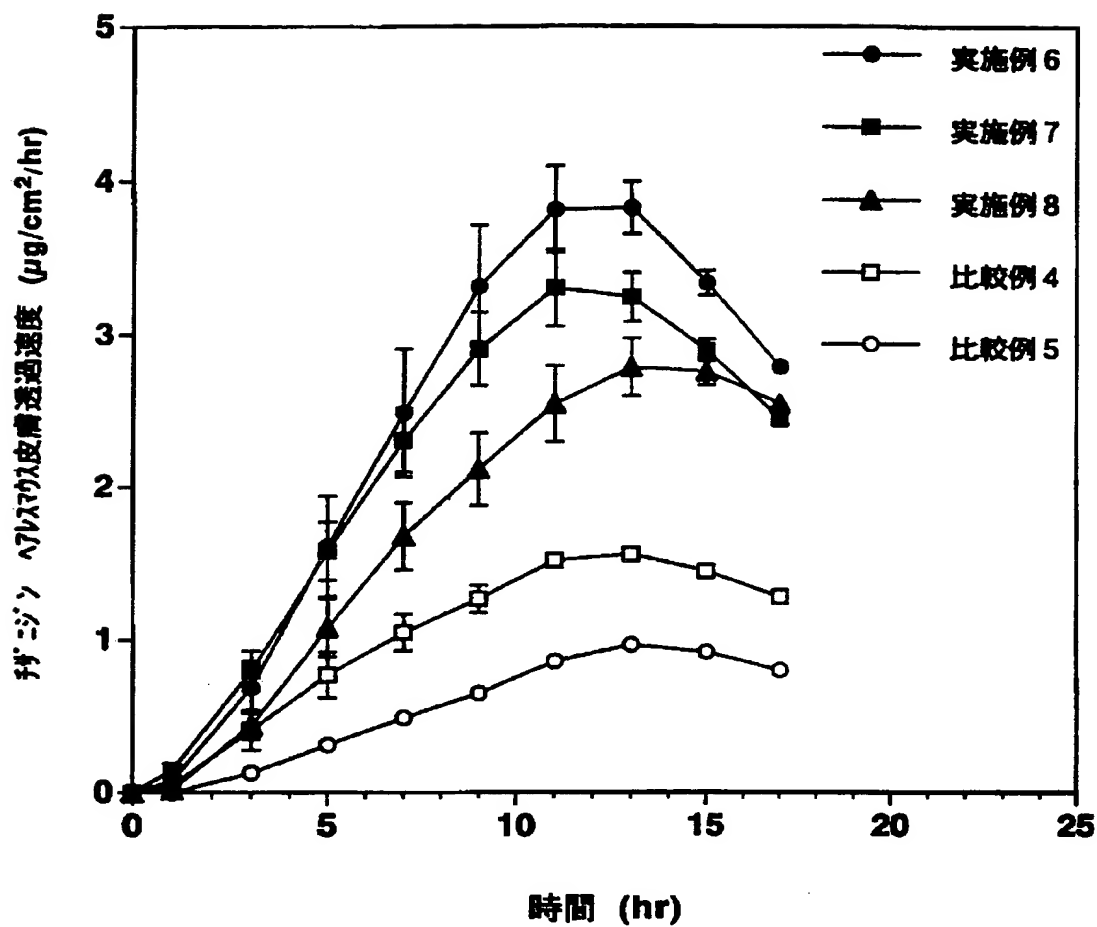
図 1



フル酸ケトチフェンのマウス皮膚透過に及ぼす粉体成分粉碎の影響



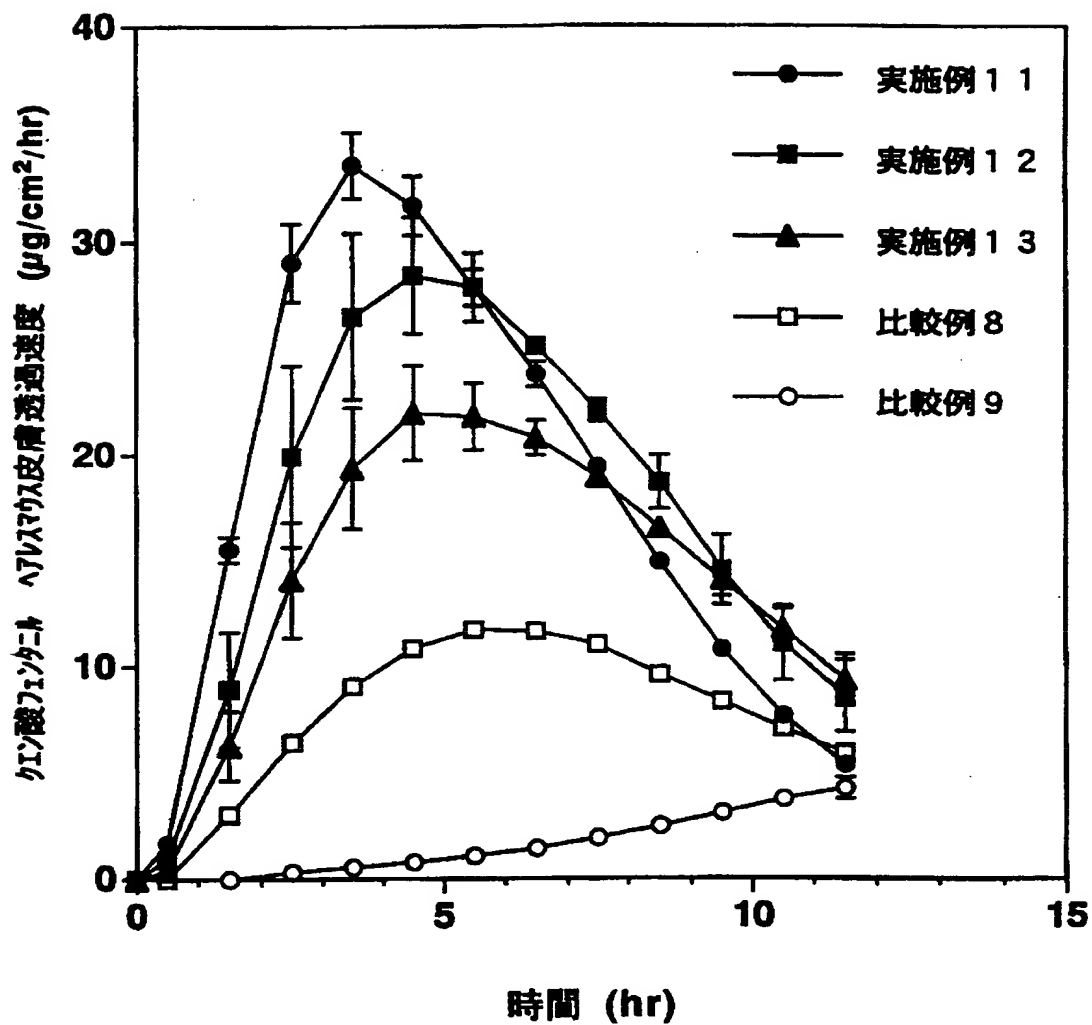
図 2



塩酸ガリナジンのヘアレスマス皮膚透過に及ぼす粉体成分粉碎の影響



図 3



ケイン酸フェンタニルのヘアレスマウス皮膚透過に及ぼす粉体平均粒子径の影響



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP99/01868

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl<sup>6</sup> A61K9/70, A61K45/08, A61K31/135, 31/14, 31/165, 31/215, 31/415, 31/445, 31/55

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl<sup>6</sup> A61K9/70, A61K45/08, A61K31/135, 31/14, 31/165, 31/215, 31/415, 31/445, 31/55

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X Y	JP, 10-45570, A (Hisamitsu Pharmaceutical Co., Inc.), 17 February, 1998 (17. 02. 98), Full text & WO, 97/42952, A1 & EP, 842662, A1	1, 3-6 2
X	JP, 10-1432, A (Sekisui Chemical Co., Ltd.), 6 January, 1998 (06. 01. 98), Full text (Family: none)	1-4
X Y	JP, 8-157365, A (Hisamitsu Pharmaceutical Co., Inc.), 18 June, 1996 (18. 06. 96), Full text & WO, 96/16642, A1 & EP, 788792, A1 & US, 5866157, A	1, 3-6 2
X Y	JP, 3-261722, A (Sekisui Chemical Co., Ltd.), 21 November, 1991 (21. 11. 91), Full text (Family: none)	1, 3, 4 2

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.
 ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"E" earlier document but published on or after the international filing date	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"&" document member of the same patent family
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search  
23 June, 1999 (23. 06. 99)Date of mailing of the international search report  
6 July, 1999 (06. 07. 99)Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP99/01868

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JP, 63-79820, A (Nitto Electric Industrial Co., Ltd.), 9 April, 1988 (09. 04. 88), Page 3, upper left column, upper right column (Family: none)	2



## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl.<sup>6</sup> A 61 K 9/70, A 61 K 45/08  
A 61 K 31/135, 31/14, 31/165, 31/215, 31/415,  
31/445, 31/55

## B. 調査を行った分野

## 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl.<sup>6</sup> A 61 K 9/70, A 61 K 45/08  
A 61 K 31/135, 31/14, 31/165, 31/215, 31/415,  
31/445, 31/55

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X Y	J P, 10-45570, A (久光製薬株式会社) 17. 2月. 1998 (17. 02. 98) 全文, & WO, 97/42952, A1 & EP, 842662, A1	1, 3-6 2
X	J P, 10-1432, A (積水化学工業株式会社) 6. 1月. 1998 (06. 01. 98) 全文, (ファミリーなし)	1-4

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

- 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの  
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの  
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)  
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献  
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

- 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの  
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの  
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの  
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

23. 06. 99

国際調査報告の発送日

06.07.99

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

福井 悟

4 C

9841

電話番号 03-3581-1101 内線 3451

## C (続き). 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X Y	J P, 8-157365, A (久光製薬株式会社) 18. 6月. 1996 (18. 06. 96) 全文, & WO, 96/16642, A1 & EP, 788792, A1 & US, 5866157, A	1, 3-6 2
X Y	J P, 3-261722, A (積水化学工業株式会社) 21. 11月. 1991 (21. 11. 91) 全文, (ファミリーなし)	1, 3, 4 2
Y	J P, 63-79820, A (日東電気工業株式会社) 9. 4月. 1988 (09. 04. 88) 第3頁左上欄及び右上欄, (ファミリーなし)	2

# 特許協力条約に基づく国際出願

## 願 書

出願人は、この国際出願が特許協力条約に従って処理されることを請求する。

国際出願番号

国際出願日

(受付印)

出願人又は代理人の書類記号  
(希望する場合、最大12字)

FP - 330/PCT



### 第 I 欄 発明の名称

貼 付 製 剤

### 第 II 欄 出願人

氏名 (名称) 及びあて名: (姓・名の順に記載; 法人は公式の完全な名称を記載; あて名は郵便番号及び国名も記載)

久 光 製 薬 株 式 会 社

HISAMITSU PHARMACEUTICAL CO., INC.

〒 841 - 0017 日本国佐賀県鳥栖市田代大官町 408 番地

408, Tashirodaikanmachi, Tosu - shi, Saga 841 - 0017 JAPAN

☐ この欄に記載した者は、  
発明者でもある。

電話番号:

03 - 5434 - 1706

ファクシミリ番号:

03 - 5434 - 1708

加入電話番号:

国籍 (国名): 日本国 JP

住所 (国名): 日本国 JP

この欄に記載した者は、次の  
指定国について出願人である:

☐ すべての指定国

☒ 米国を除くすべての指定国

☐ 米国のみ

☐ 追記欄に記載した指定国

### 第 III 欄 その他の出願人又は発明者

氏名 (名称) 及びあて名: (姓・名の順に記載; 法人は公式の完全な名称を記載; あて名は郵便番号及び国名も記載)

栗田 尚数 KURITA Hisakazu

〒 305 - 0856 日本国茨城県つくば市観音台 1 丁目 25 番 11 号

久光製薬株式会社筑波研究所内

c/o HISAMITSU PHARMACEUTICAL CO., INC.

25 - 11, Kannondai 1 - chome, Tsukuba - shi, Ibaraki 305 - 0856  
JAPAN

この欄に記載した者は  
次に該当する:

☐ 出願人のみである。

☒ 出願人及び発明者である。

☐ 発明者のみである。  
(ここに印を付したとき、  
以下に記入しないこと)

国籍 (国名): 日本国 JP

住所 (国名): 日本国 JP

この欄に記載した者は、次の  
指定国について出願人である:

☐ すべての指定国

☐ 米国を除くすべての指定国

☒ 米国のみ

☐ 追記欄に記載した指定国

☒ その他の出願人又は発明者が続業に記載されている。

### 第 IV 欄 代理人又は共通の代表者、通知のあて名

次に記載された者は、国際機関において出願人のために行動する:

☒ 代理人

☐ 共通の代表者

氏名 (名称) 及びあて名: (姓・名の順に記載; 法人は公式の完全な名称を記載; あて名は郵便番号及び国名も記載)

10284 弁理士 葛和 清司 KUZUWA Kiyoshi

9884 弁理士 川上 宣男 KAWAKAMI Norio

電話番号:

03 - 3265 - 9649

ファクシミリ番号:

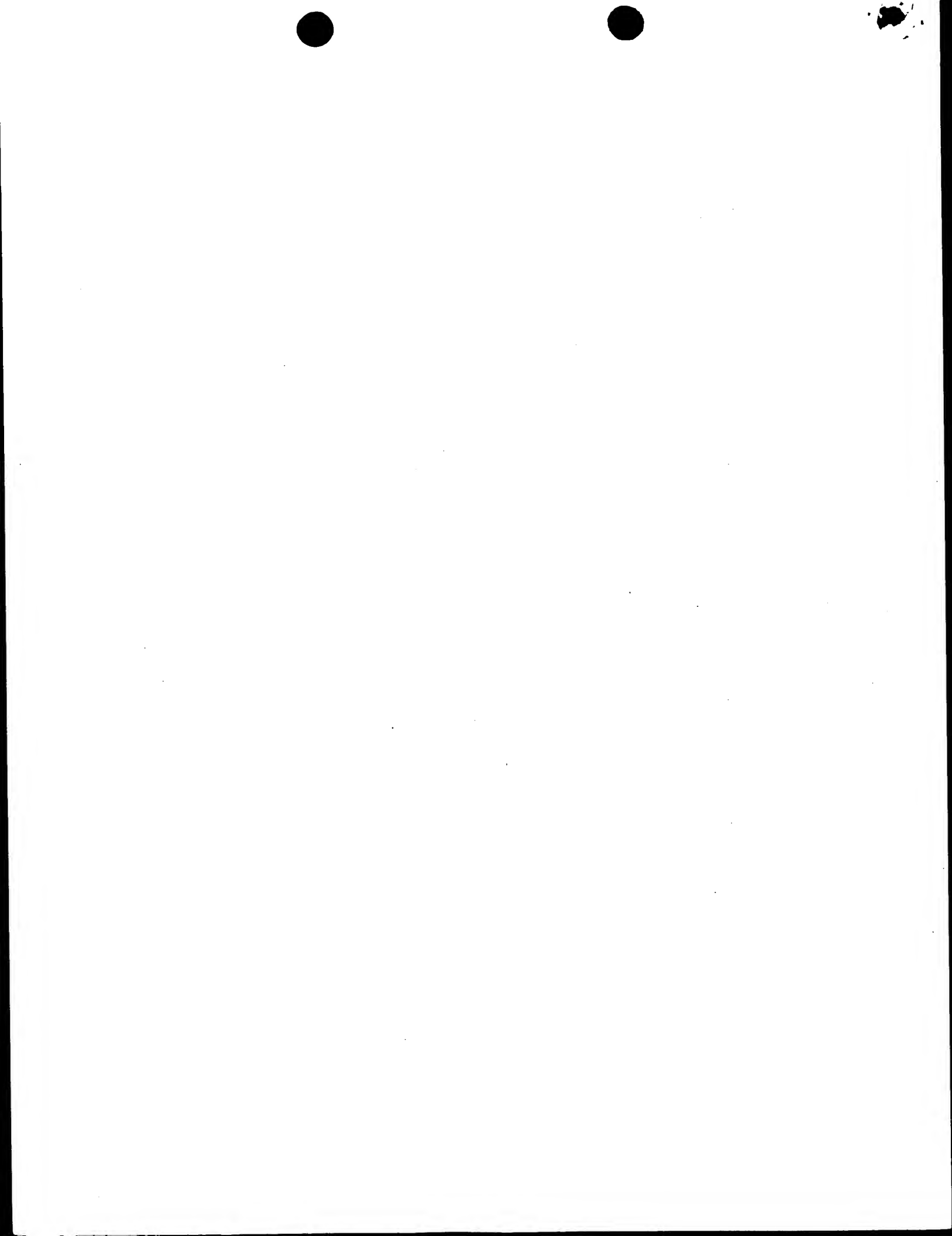
03 - 3265 - 9641

加入電話番号:

〒 102 - 0083 日本国東京都千代田区麹町 3 丁目 2 番地 相互麹町第一  
ビル 葛和国際特許事務所

Patent Attorneys, KUZUWA & PARTNER, Sogo Kojimachi Dai-ichi Bldg.,  
2, Kojimachi 3-chome, Chiyoda-ku, Tokyo 102-0083 JAPAN

☐ 代理人又は共通の代表者が選任されておらず、上記枠内に特に通知が送付されるあて名を記載している場合は、レ印を付す



## 第Ⅲ欄の続き その他の出願人又は発明者

この続表を使用しないときは、この用紙を願書に含めないこと。

氏名(名称)及びあて名：(姓・名の順に記載；法人は公式の完全な名称を記載；あて名は郵便番号及び国名も記載)

立石 哲郎 TATEISHI Tetsuro

〒305-0856 日本国茨城県つくば市観音台1丁目25番11号  
久光製薬株式会社筑波研究所内

c/o HISAMITSU PHARMACEUTICAL CO., INC.

25-11, Kannondai 1-chome, Tsukuba-shi, Ibaraki 305-0856  
JAPANこの欄に記載した者は、  
次に該当する：☐ 出願人のみである。☒ 出願人及び発明者である。☐ 発明者のみである。  
(ここに印を付したとき  
は、以下に記入しないこと)

国籍(国名)： 日本国 JP

住所(国名)： 日本国 JP

この欄に記載した者は、次の

指定国についての出願人である：

☐ すべての指定国☐ 米国を除くすべての指定国☒ 米国のみ☐ 追記欄に記載した指定国

氏名(名称)及びあて名：(姓・名の順に記載；法人は公式の完全な名称を記載；あて名は郵便番号及び国名も記載)

長野 英治 CHONO Hideharu

〒305-0856 日本国茨城県つくば市観音台1丁目25番11号  
久光製薬株式会社筑波研究所内

c/o HISAMITSU PHARMACEUTICAL CO., INC.

25-11, Kannondai 1-chome, Tsukuba-shi, Ibaraki 305-0856  
JAPANこの欄に記載した者は、  
次に該当する：☐ 出願人のみである。☒ 出願人及び発明者である。☐ 発明者のみである。  
(ここに印を付したとき  
は、以下に記入しないこと)

国籍(国名)： 日本国 JP

住所(国名)： 日本国 JP

この欄に記載した者は、次の

指定国についての出願人である：

☐ すべての指定国☐ 米国を除くすべての指定国☒ 米国のみ☐ 追記欄に記載した指定国

氏名(名称)及びあて名：(姓・名の順に記載；法人は公式の完全な名称を記載；あて名は郵便番号及び国名も記載)

肥後 成人 HIGO Naruhito

〒305-0856 日本国茨城県つくば市観音台1丁目25番11号  
久光製薬株式会社筑波研究所内

c/o HISAMITSU PHARMACEUTICAL CO., INC.

25-11, Kannondai 1-chome, Tsukuba-shi, Ibaraki 305-0856  
JAPANこの欄に記載した者は、  
次に該当する：☐ 出願人のみである。☒ 出願人及び発明者である。☐ 発明者のみである。  
(ここに印を付したとき  
は、以下に記入しないこと)

国籍(国名)： 日本国 JP

住所(国名)： 日本国 JP

この欄に記載した者は、次の

指定国についての出願人である：

☐ すべての指定国☐ 米国を除くすべての指定国☒ 米国のみ☐ 追記欄に記載した指定国

氏名(名称)及びあて名：(姓・名の順に記載；法人は公式の完全な名称を記載；あて名は郵便番号及び国名も記載)

この欄に記載した者は、  
次に該当する：☐ 出願人のみである。☐ 出願人及び発明者である。☐ 発明者のみである。  
(ここに印を付したとき  
は、以下に記入しないこと)

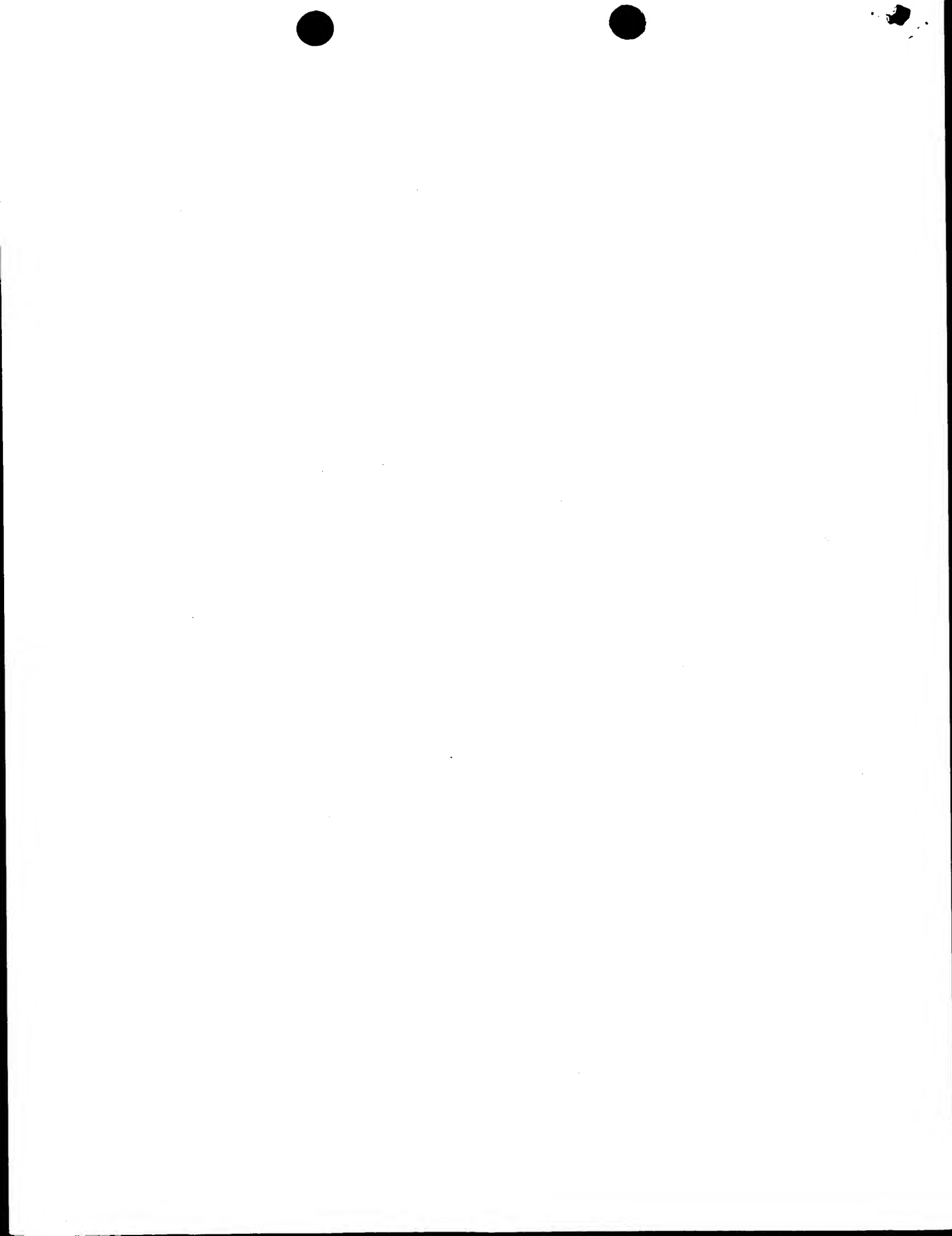
国籍(国名)：

住所(国名)：

この欄に記載した者は、次の

指定国についての出願人である：

☐ すべての指定国☐ 米国を除くすべての指定国☐ 米国のみ☐ 追記欄に記載した指定国☐ その他の出願人又は発明者が他の続表に記載されている。



## 第V欄 国の指定

規則 4.9(a)の規定に基づき次の指定を行う(該当する□にレ印を付すこと; 少なくとも1つの□にレ印を付すこと)。

## 広域特許

- ☐ **AP ARIPO特許**: GH ガーナ Ghana, KE ケニア Kenya, LS レソト Lesotho, MW マラウイ Malawi, SD スーダン Sudan, SZ スワジランド Swaziland, UG ウガンダ Uganda, ZW ジンバブエ Zimbabwe, 及びハラレプロトコルと特許協力条約の締結国である他の国
- ☐ **EA ユーラシア特許**: AM アルメニア Armenia, AZ アゼルバイジャン Azerbaijan, BY ベラルーシ Belarus, KG キルギスタン Kyrgyzstan, KZ カザフスタン Kazakhstan, MD モルドヴァ Republic of Moldova, RU ロシア連邦 Russian Federation, TJ タジキスタン Tajikistan, TM トルクメニスタン Turkmenistan, 及びユーラシア特許条約と特許協力条約の締結国である他の国
- ☒ **EP ヨーロッパ特許**: AT オーストリア Austria, BE ベルギー Belgium, CH and LI スイス及びリヒテンシュタイン Switzerland and Liechtenstein, DE ドイツ Germany, DK デンマーク Denmark, ES スペイン Spain, FI フィンランド Finland, FR フランス France, GB 英国 United Kingdom, GR ギリシャ Greece, IE アイルランド Ireland, IT イタリア Italy, LU ルクセンブルグ Luxembourg, MC モナコ Monaco, NL オランダ Netherlands, PT ポルトガル Portugal, SE スウェーデン Sweden, 及びヨーロッパ特許条約と特許協力条約の締結国である他の国
- ☐ **OA OAPI特許**: BF ブルキナ・ファソ Burkina Faso, BJ ベニン Benin, CF 中央アフリカ Central African Republic, CG コンゴ Congo, CI 象牙海岸 Côte d'Ivoire, CM カメルーン Cameroon, GA ガボン Gabon, GN ギニア Guinea, ML マリ Mali, MR モリタニア Mauritania, NE ニジェール Niger, SN セネガル Senegal, TD チャード Chad, TG トーゴ Togo, 及びアフリカ知的所有権機構と特許協力条約の締結国である他の国(他の種類の保護又は取扱いを求める場合には点線の上に記載する)

## 国内特許(他の種類の保護又は取扱いを求める場合には点線の上に記載する)

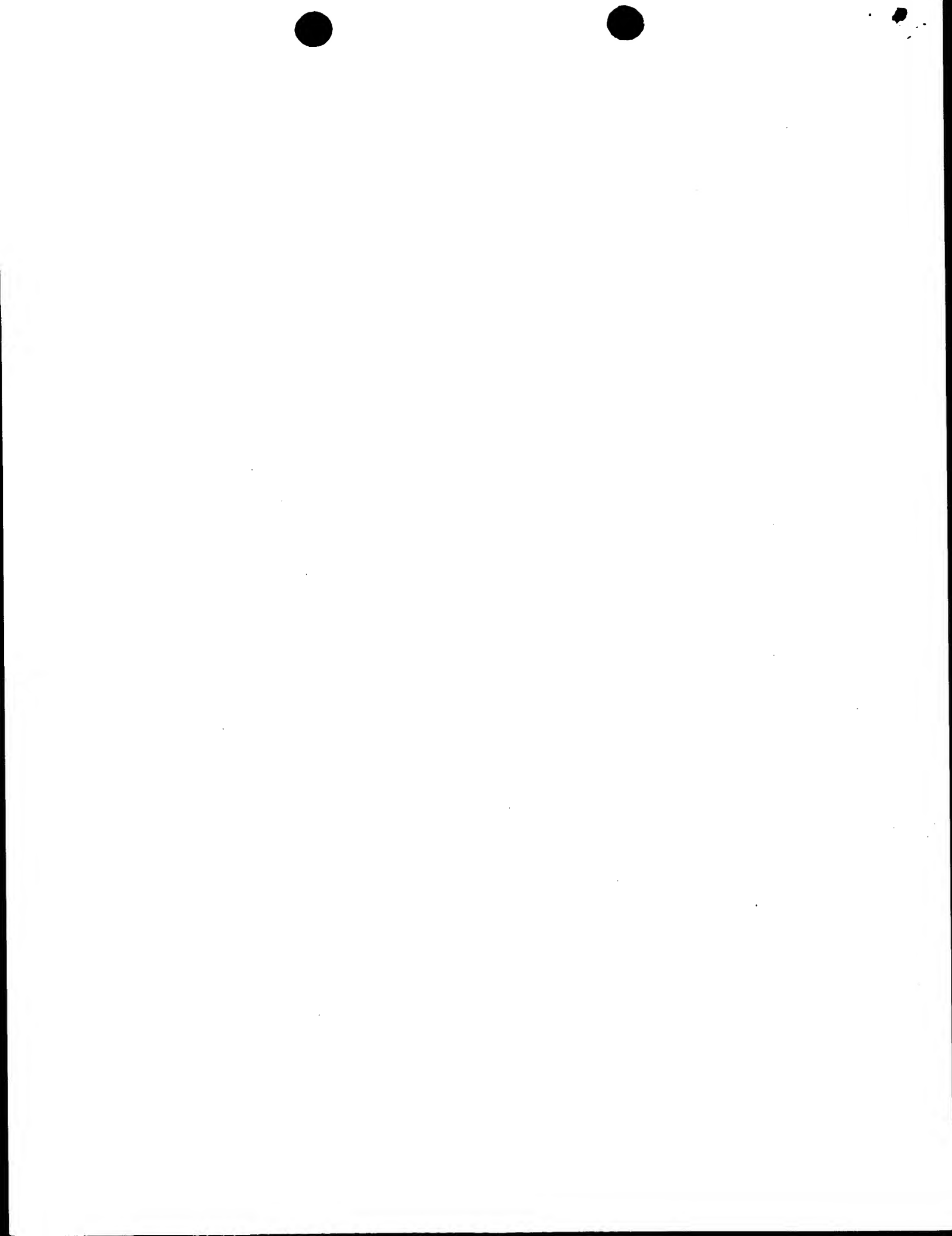
- |  |   |
|--|---|
| <input type="checkbox"/> <b>AL</b> アルバニア Albania                                       | <input type="checkbox"/> <b>MG</b> マダガスカル Madagascar  |
| <input type="checkbox"/> <b>AM</b> アルメニア Armenia                                       | <input type="checkbox"/> <b>MK</b> マケドニア旧ユーゴスラヴィア The former Yugoslav Republic of Macedonia |
| <input type="checkbox"/> <b>AT</b> オーストリア Austria                                      | <input type="checkbox"/> <b>MN</b> モンゴル Mongolia  |
| <input checked="" type="checkbox"/> <b>AU</b> オーストラリア Australia                        | <input type="checkbox"/> <b>MW</b> マラウイ Malawi  |
| <input type="checkbox"/> <b>AZ</b> アゼルバイジャン Azerbaijan                                 | <input type="checkbox"/> <b>MX</b> メキシコ Mexico  |
| <input type="checkbox"/> <b>BA</b> ボスニア・ヘルツェゴビナ Bosnia and Herzegovina                 | <input type="checkbox"/> <b>NO</b> ノールウェー Norway  |
| <input type="checkbox"/> <b>BB</b> バルバドス Barbados                                      | <input type="checkbox"/> <b>NZ</b> ニュー・ジージーランド New Zealand                                  |
| <input type="checkbox"/> <b>BG</b> ブルガリア Bulgaria                                      | <input type="checkbox"/> <b>PL</b> ポーランド Poland   |
| <input type="checkbox"/> <b>BR</b> ブラジル Brazil   | <input type="checkbox"/> <b>PT</b> ポルトガル Portugal   |
| <input type="checkbox"/> <b>BY</b> ベラルーシ Belarus                                       | <input type="checkbox"/> <b>RO</b> ルーマニア Romania  |
| <input checked="" type="checkbox"/> <b>CA</b> カナダ Canada                               | <input type="checkbox"/> <b>RU</b> ロシア連邦 Russian Federation                                 |
| <input type="checkbox"/> <b>CH and LI</b> スイス及びリヒテンシュタイン Switzerland and Liechtenstein | <input type="checkbox"/> <b>SD</b> スーダン Sudan   |
| <input checked="" type="checkbox"/> <b>CN</b> 中国 China                                 | <input type="checkbox"/> <b>SE</b> スウェーデン Sweden  |
| <input type="checkbox"/> <b>CU</b> キューバ Cuba   | <input type="checkbox"/> <b>SG</b> シンガポール Singapore   |
| <input type="checkbox"/> <b>CZ</b> チェッコ Czech Republic                                 | <input type="checkbox"/> <b>SI</b> スロヴェニア Slovenia  |
| <input type="checkbox"/> <b>DE</b> ドイツ Germany   | <input type="checkbox"/> <b>SK</b> スロヴァキア Slovakia  |
| <input type="checkbox"/> <b>DK</b> デンマーク Denmark                                       | <input type="checkbox"/> <b>SL</b> シエラレオネ Sierra Leone                                      |
| <input type="checkbox"/> <b>EE</b> エストニア Estonia                                       | <input type="checkbox"/> <b>TJ</b> タジキスタン Tajikistan  |
| <input type="checkbox"/> <b>ES</b> スペイン Spain  | <input type="checkbox"/> <b>TM</b> トルクメニスタン Turkmenistan                                    |
| <input type="checkbox"/> <b>FI</b> フィンランド Finland                                      | <input type="checkbox"/> <b>TR</b> トルコ Turkey   |
| <input type="checkbox"/> <b>GB</b> 英国 United Kingdom                                   | <input type="checkbox"/> <b>TT</b> トリニダード・トバゴ Trinidad and Tobago                           |
| <input type="checkbox"/> <b>GE</b> グルジア Georgia  | <input type="checkbox"/> <b>UA</b> ウクライナ Ukraine  |
| <input type="checkbox"/> <b>GH</b> ガーナ Ghana   | <input type="checkbox"/> <b>UG</b> ウガンダ Uganda  |
| <input type="checkbox"/> <b>HU</b> ハンガリー Hungary                                       | <input checked="" type="checkbox"/> <b>US</b> 米国 United States of America                   |
| <input type="checkbox"/> <b>IL</b> イスラエル Israel  | <input type="checkbox"/> <b>UZ</b> ウズベキスタン Uzbekistan                                       |
| <input type="checkbox"/> <b>IS</b> アイスランド Iceland                                      | <input type="checkbox"/> <b>VN</b> ヴィエトナム Viet Nam  |
| <input type="checkbox"/> <b>JP</b> 日本 Japan  | <input type="checkbox"/> <b>YU</b> ユーゴスラヴィア Yugoslavia                                      |
| <input type="checkbox"/> <b>KE</b> ケニア Kenya   | <input type="checkbox"/> <b>ZW</b> ジンバブエ Zimbabwe   |
| <input type="checkbox"/> <b>KG</b> キルギスタン Kyrgyzstan                                   |   |
| <input checked="" type="checkbox"/> <b>KR</b> 韓国 Republic of Korea                     |   |
| <input type="checkbox"/> <b>KZ</b> カザフスタン Kazakhstan                                   |   |
| <input type="checkbox"/> <b>LC</b> セントルシア Saint Lucia                                  |   |
| <input type="checkbox"/> <b>LK</b> スリ・ランカ Sri Lanka                                    |   |
| <input type="checkbox"/> <b>LR</b> リベリア Liberia  |   |
| <input type="checkbox"/> <b>LS</b> レソト Lesotho   |   |
| <input type="checkbox"/> <b>LT</b> リトアニア Lithuania                                     |   |
| <input type="checkbox"/> <b>LU</b> ルクセンブルグ Luxembourg                                  |   |
| <input type="checkbox"/> <b>LV</b> ラトヴィア Latvia  |   |
| <input type="checkbox"/> <b>MD</b> モルドヴァ Republic of Moldova                           |   |

以下の□は、この様式の施行後に特許協力条約の締結国となった国を指定(国内特許のために)するためのものである

- ☐ \_\_\_\_\_
- ☐ \_\_\_\_\_
- ☐ \_\_\_\_\_
- ☐ \_\_\_\_\_
- ☐ \_\_\_\_\_
- ☐ \_\_\_\_\_
- ☐ \_\_\_\_\_
- ☐ \_\_\_\_\_
- ☐ \_\_\_\_\_
- ☐ \_\_\_\_\_

出願人は、上記の指定に加えて、規則 4.9(b)の規定に基づき、特許協力条約の下で認められる全ての国の指定を行う。

ただし、これらの追加される指定が確認を条件としていること、並びに優先日から15月が経過する前にその確認がなされない指定は、この期間の経過時に、出願人によって取り下げられたものとみなされることを宣言する。(指定の確認は、指定を特定する通知の提出と指定手数料及び確認手数料の納付からなる。この確認は、優先日から15月以内に受理官庁へ提出されなければならない。)





## 第Ⅵ欄 優先権主張

他の優先権の主張（先の出願）が追記欄に記載されている ☐

下記の先の出願に基づき優先権を主張する

国 名 (その国において又はその国 について先の出願がされた)	先 の 出 願 の 出 願 日 (日、月、年)	先 の 出 願 の 出 願 番 号	先の出願を受理した官庁名 (広域出願又は国際出 願の場合のみ記入)
(1) 日本国 JP	17.04.98	平成10年特許願 第122758号	
(2)			
(3)			

先の出願の認証原本が、本件国際出願の受理官庁（日本国特許庁）で発行される場合であって、優先権書類送付請求書を本件国際出願に添付するときは、次の□にレ印を付すこと。

☒ 上記( )の番号の先の出願のうち、次の( )の番号のものについては、出願書類の認証原本を（1）作成し国際事務局へ送付することを、受理官庁（日本国特許庁の長官）に対して請求している。

## 第Ⅶ欄 国際調査機関

国際調査機関（ISA）の選択

ISA / JP

先の調査 上記国際調査機関による別の調査（国際・国際型又はその他）が既に実施又は請求されており、可能な限り当該調査の結果を今回の国際調査の基礎とすることを請求する場合に記入する。先の調査に関連する出願（若しくはその翻訳）又は関連する調査請求を表示することにより、当該先の調査又は請求を特定する。

国名（又は広域官庁）

出願日（日、月、年）

出願番号

## 第Ⅷ欄 照合欄

この国際出願の用紙の枚数は次のとおりである。

- |          |      |
|----------|------|
| 1. 願書    | 4 枚  |
| 2. 明細書   | 17 枚 |
| 3. 請求の範囲 | 1 枚  |
| 4. 要約書   | 1 枚  |
| 5. 図面    | 3 枚  |
| 合計       | 26 枚 |

この国際出願には、以下にチェックした書類が添付されている。

- |  |   |
|--|---|
| 1. <input checked="" type="checkbox"/> 別個の記名押印された委任状     | 5. <input checked="" type="checkbox"/> 手数料計算用紙                          |
| 2. <input type="checkbox"/> 包括委任状の写し                     | <input checked="" type="checkbox"/> 納付する手数料に相当する特許印紙を貼付した書面             |
| 3. <input type="checkbox"/> 記名押印（署名）の説明書                 | <input checked="" type="checkbox"/> 国際事務局の口座への振込みを証明する書面                |
| 4. <input type="checkbox"/> 優先権書類（上記第Ⅵ欄の<br>（ ）の番号を記載する） | 6. <input type="checkbox"/> 寄託した微生物に関する書面                               |
|  | 7. <input type="checkbox"/> スクレオチド及び／又はアミノ酸配列リスト<br>（フレキシブルディスク）        |
|  | 8. <input checked="" type="checkbox"/> その他（例えば、優先権書類送付請求書と具体的に<br>記載する） |
- 優先権書類送付請求書

要約書とともに公表する図として 第 \_\_\_\_\_ 図 を提示する（図面がある場合）

## 第Ⅸ欄 提出者の記名押印

各人の氏名（名称）を記載し、その次に押印する。

葛 和 清 司

川 上 宣 男

1. 国際出願として提出された書類の実際の受理の日		2. 図面	
3. 国際出願として提出された書類を補完する書類又は図面であって その後期間内に提出されたものの実際の受理の日（訂正日）		<input type="checkbox"/> 受理された	
4. 特許協力条約第11条(2)に基づく必要な補完の期間内の受理の日		<input type="checkbox"/> 不足図面がある	
5. 出願人により特定された 国際調査機関	ISA / JP	6. <input type="checkbox"/> 調査手数料未払いにつき、国際調査機関に 調査用写しを送付していない	

## 国際事務局記入欄

記録原本の受理の日

様式PCT/RO/101（最終用紙）（1994年1月、再版1997年7月）



## 明 細 書

### 貼付製剤

#### 技術分野

本発明は塩基性薬物の塩を含有し、薬物の皮膚透過性が非常に優れた経皮吸収製剤に関する。

#### 背景技術

薬物の投与方法としては、従来から経口投与、直腸投与、皮内投与、静脈内投与の種々の方法が知られており、中でも経口投与が広く採用されている。しかしながら経口投与の場合、薬物の吸収後、肝臓での初回通過効果を受け易いことや、投与後一時的に必要以上の血中濃度が認められる等の欠点があった。また経口投与においては胃腸管障害、嘔吐感、食欲不振等の副作用も多く報告されている。また近年の老人化社会においては、嚥下力の低下した患者が増え、より服用しやすい製剤が臨床上望まれている。

従って、このような経口投与の欠点を解消し、安全且つ持続的に患者がより服用し易いことを目的に、経皮投与製剤の開発が積極的に進められ、その製品も上市されている。

しかしながら、かかる経皮吸収製剤における薬物の経皮吸収性は未だ不十分な場合が多く、多くの薬物はその低い経皮吸収性から経皮吸収製剤の開発が困難であり、その目的を十分に達成し得ているとは言い難い。すなわち正常皮膚は本来異物の体内への侵入を防ぐバリアー機能をもっているため、通常の経皮吸収製剤に用いられている基剤では、配合された薬効成分の十分な経皮吸収は得難い場合が多い。

そのため、皮膚の角質層を介する薬物の経皮吸収性を高める工夫が必要とされ、いわゆる経皮吸収促進剤を基剤に配合することが一般的に試みられている。例えば、低級アルキルアミドと組み合わせた吸収促進剤としてジメチルアセトアミドとエチルアルコール、イソプロピルアルコール、イソプロピルパルミテート等(米



国特許第3, 472, 931号公報)や、2-ピロリドンと適当なオイル、直鎖脂肪酸とアルコールのエステルを組み合わせた例(米国特許第4, 017, 641号公報)、また低級アルコールと炭素数7~20のアルコール、炭素数5~30の脂肪酸炭化水素、炭素数19~26の脂肪酸カルボン酸のアルコールエステル、炭素数10~24のモノまたはジエーテル、炭素数11~15のケトンと水の組み合わせた例(特開昭61-249934号公報)等がすでに提案されている。しかしながら、これら従来の吸収促進剤および吸収促進組成物は皮膚に対する安全性においていまだ十分であるとは言い難い。

また、経皮投与製剤として、薬物と有機酸を組み合わせた手法も報告されている。例えば、天然ゴム系粘着剤に吉草酸ベタメタゾンと有機酸を組み合わせたテープ製剤の例(特開昭56-61312号公報)、また、アクリル系粘着剤に非ステロイド系消炎鎮痛剤と有機酸を組み合わせたテープ製剤の例(特開昭62-126119号公報(米国特許第4, 740, 374号公報))、また、スチレン-イソブレン-スチレンブロック共重合体ポリマーに、薬効成分としてサリチル酸メチル、乳化剤、有機酸、可塑剤、粘着付与樹脂、及び水を組み合わせたパップ型製剤の例(特開昭63-159315号公報)等がすでに提案されている。しかしながら、上記公報での、これら有機酸の使用目的は安定性の改善、溶解性の改善及びpH調整剤であり、また、これらの薬物は酸性もしくは中性であるため、本発明の有機酸の使用目的とするイオン対の形成を介して、生理活性物質の皮膚透過性を向上させる製剤ではない。

さらに、塩基性の生理活性物質の皮膚透過性を向上させる手法も試みられている。例えば、アクリル系粘着剤にクエン酸と塩酸イソプレテレノールを組み合わせたテープ製剤の例(特開昭63-79820号公報)、また、アクリル系粘着剤に有機酸とピンボセチンを組み合わせたテープ製剤の例(特開平5-25039号公報)等が報告されているが、剥離時の刺激性の問題や、薬物の放出量が治療に十分な効果をもたらすに至っていない。

本発明は上述した従来技術の課題を解決するためになされたものであって、生理活性物質の経皮吸収性を高めたマトリックス型貼付製剤を提供することを目的とする。WO 96/16642には塩型の塩基性薬物に有機酸塩を含有させた



貼付製剤の技術が開示されているが、含有する有機酸塩の粒子径の効果は示されていない。

### 発明の開示

本発明者らは、かかる課題を解決すべく、鋭意研究を重ねる中で、塩基性薬物を塩型で含有する貼付製剤に、特定の粒子径を有する有機酸塩を含有させると、イオン対の形成を介して薬物の皮膚への溶解性を向上させ、皮膚への分配率を高める事により、薬物の皮膚透過性を有意に向上させる事を見出し、本発明を完成するに至った。具体的には、含有させる塩基性薬物および有機酸塩の粉体の平均粒子径（ここでいう平均粒子径とは、粒度分析計を用いて測定したときの体積平均粒子径を指す。）が $100\mu\text{m}$ 以下において、その効果が認められた。とくに脂溶性の基剤においては、薬物および有機酸塩の溶解性が著しく悪く、製剤中で粉体として存在するが、その場合、有機酸塩の粒子径の大きさにより、薬物の経皮吸収性に大きく影響を与えることが判明した。とりわけ有機酸塩としては、酢酸ナトリウムの効果が高く、その場合、平均粒子径が $0.1\sim 10\mu\text{m}$ において、きわめて優れた薬物経皮吸収促進効果を発揮する。

従って本発明は、塩基性薬物塩および粉体平均粒子径が $0.1\sim 100\mu\text{m}$ である有機酸塩を含んでなる貼付製剤に関する。

また本発明は、有機酸塩の粉体平均粒子径が $0.1\sim 10\mu\text{m}$ である、上記の貼付剤に関する。

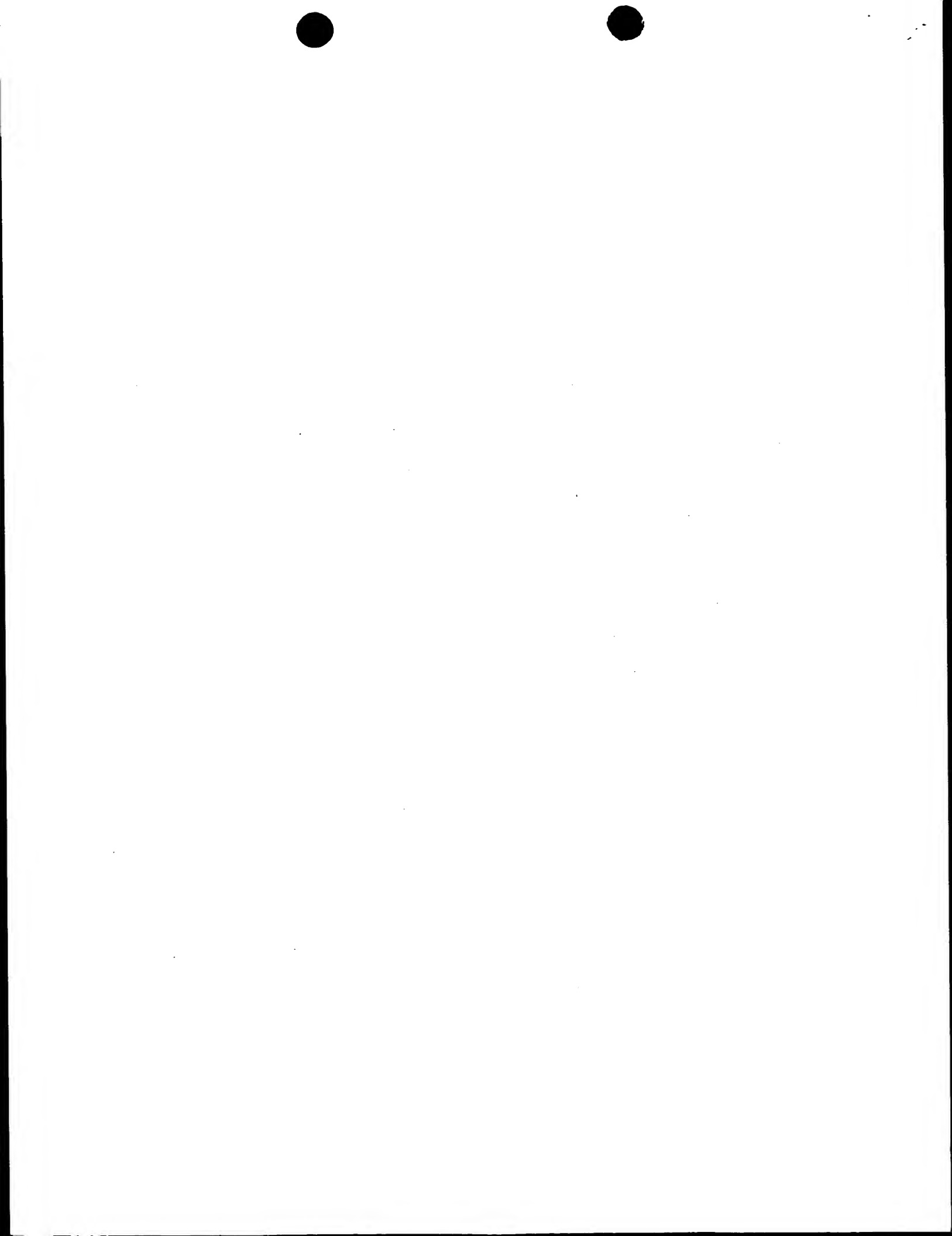
さらに本発明は、有機酸塩 $0.01\sim 15$ 重量%を含んでなる上記の貼付剤に関する。

また本発明は、塩基性薬物 $0.1\sim 20$ 重量%を含んでなる上記の貼付剤に関する。

さらにまた本発明は、有機酸塩が酢酸塩であることを特徴とする、上記の貼付剤に関する。

そして本発明は、有機酸塩が酢酸ナトリウムであることを特徴とする、上記の貼付剤にも関する。

尚、本発明の貼付製剤は薬物の皮膚透過性、皮膚刺激性、含量安定性または基





剤の物理的安定性に優れた貼付製剤を提供するものである。

また、本発明において貼付製剤はマトリックス型製剤であることが好ましい。

### 図面の簡単な説明

#### 図 1

実施例 1 ～ 3 および比較例 1 の皮膚透過試験の結果を示すグラフである。

#### 図 2

実施例 6 ～ 8 および比較例 4 ～ 5 の皮膚透過試験の結果を示すグラフである。

#### 図 3

実施例 11 ～ 13 および比較例 8 ～ 9 の皮膚透過試験の結果を示すグラフである。

いずれの薬物においても、粉体の粒子径が小さいものを用いた場合のほうが、優れた薬物の皮膚透過性を示した。

### 発明の実施の形態

本発明の実施の態様として、本発明に係る貼付製剤の粘着層中の組成および形態に関して説明する。

本発明の貼付製剤の粘着層中において使用される有機酸塩としては、脂肪族(モノ、ジ、トリ)カルボン酸(例えば、酢酸、プロピオン酸、イソ酪酸、カプロン酸、乳酸、マレイン酸、ピルビン酸、シュウ酸、コハク酸、酒石酸等)、芳香族カルボン酸(例えば、フタル酸、サリチル酸、安息香酸、アセチルサリチル酸等)、アルキルスルホン酸(例えば、エタンスルホン酸、プロピルスルホン酸、ブタンスルホン酸、ポリオキシエチレンアルキルエーテルスルホン酸等)、アルキルスルホン酸誘導体(例えば、N-2-ヒドロキシエチルピペリジーン-N'-2-エタンスルホン酸(以下、「HEPES」と略記する)等)、コール酸誘導体(例えば、デヒドロコール酸等)の各水溶性無機塩類を挙げることができ、特に酢酸ナトリウムが好ましい。また、これらの有機酸塩は無水物でも水和物でも良いが、疎水性の粘着層中に用いられる場合には無水物が好ましい。

これらの有機酸塩は、貼付製剤としての十分な透過量及び皮膚への刺激性を考



慮すると、粘着剤層の組成全体の重量に基づいて、0.01～15重量%であることが好ましく、さらに好ましくは、0.1～10重量%、特に好ましくは0.1～5重量%の量で配合されることができる。

また有機酸塩の平均粒子径が約100  $\mu\text{m}$ 以上の市販の粉体である場合には(酢酸ナトリウムの場合一般に市販されているものは平均粒子径が約500  $\mu\text{m}$ 以上の粉体である。)、優れた薬物経皮吸収性を得るために製造工程で100  $\mu\text{m}$ 以下に粉碎し、その平均粒子径を0.1～100  $\mu\text{m}$ とすることが好ましい。より好ましくは、0.1～50  $\mu\text{m}$ 、とくに好ましくは0.1～10  $\mu\text{m}$ である。すなわち、粉体の粒子径が小さい程イオン対形成がより十分に促進されるためであると考えられる。有機酸塩を粉碎する方法としては、予め粉体を乾式で粉碎したものをを用いてもよく、また、未粉碎のものを、他の基剤成分を含有した溶液に入れ、湿式攪拌粉碎してもよい。例えば、乾式の粉碎機としては、超音速ジェット粉碎機ジェットミル(日本ニューマチック工業(株)製)等が、また、湿式の粉碎機としては、超微粉碎機マイクロス((株)奈良機械製作所製)等が使用できる。

また、本発明の貼付製剤の粘着層において使用される薬物としては、有機酸またはその塩とイオン対を形成する無機塩または有機酸より形成される塩基性薬物塩であれば特にその種に限定はないが、例えば、催眠・鎮静剤(塩酸フルラゼパム、塩酸リルマザホン等)、解熱消炎鎮痛剤(酒石酸ブトルファノール、クエン酸ペリソキサール等)、興奮・覚醒剤(塩酸メタンフェタミン、塩酸メチルフェニデート等)、精神神経用剤(塩酸クロルプロマジン、塩酸イミプラミン等)、局所麻酔剤(塩酸リドカイン、塩酸プロカイン等)、泌尿器官用剤(塩酸オキシブチニン等)、骨格筋弛緩剤(塩酸チザニジン、塩酸エペリゾン、メシル酸プリジノール等)、自律神経用剤(塩化カルプロニウム、臭化ネオスチグミン等)、抗パーキンソン剤(塩酸トリヘキシフェニジル、塩酸アマンタジン等)、抗ヒスタミン剤(フマル酸クレマスチン、タンニン酸ジフェンヒドラミン等)、気管支拡張剤(塩酸ツロブテロール、塩酸プロカテロール等)、強心剤(塩酸イソプレナリン、塩酸ドパミン等)、冠血管拡張剤(塩酸ジルチアゼム、塩酸ベラパミル等)、末梢血管拡張剤(クエン酸ニカメタート、塩酸トラゾリン等)、循環器官用剤(塩酸フルナリジン、塩酸ニ

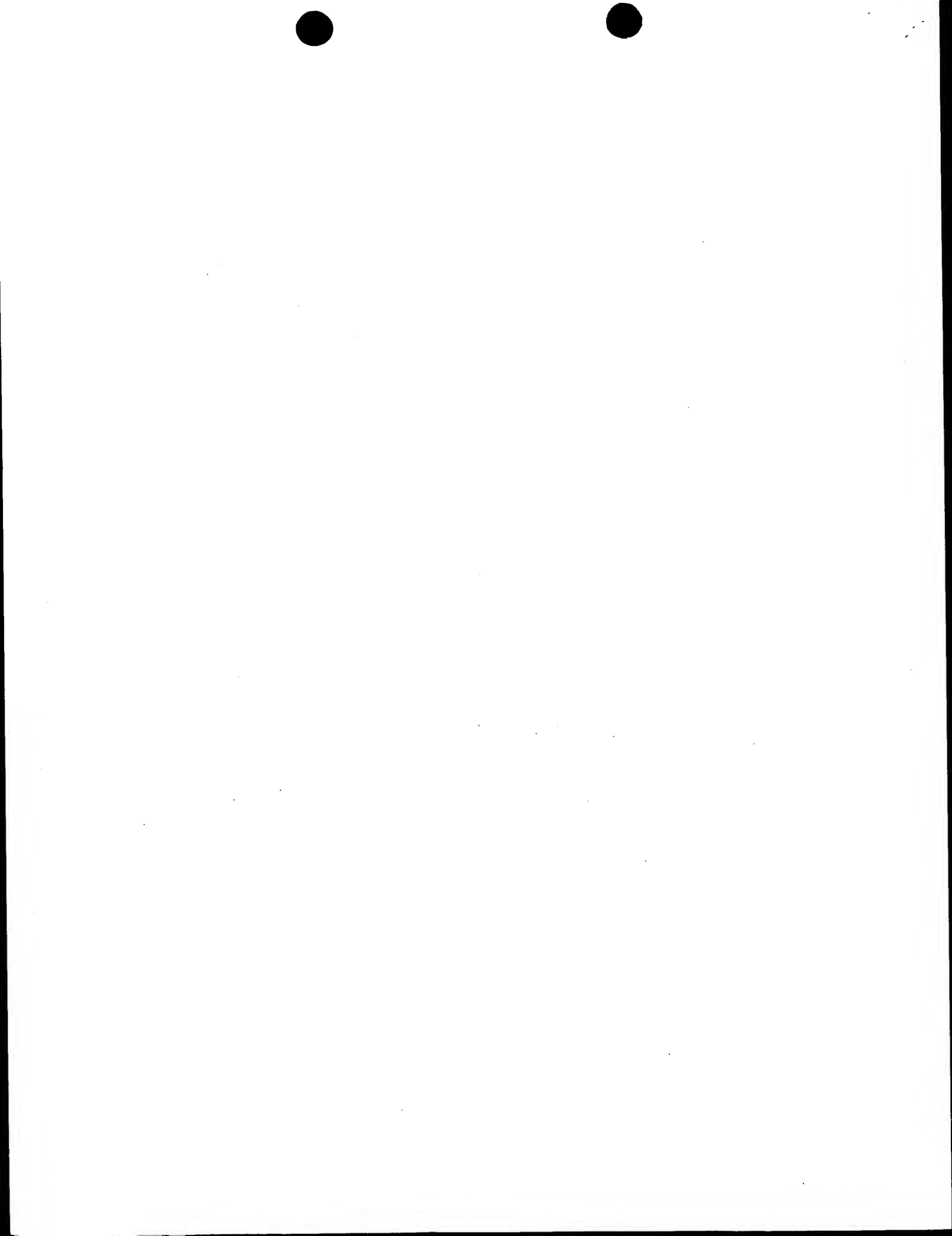


カルジピン等)、不整脈用剤(塩酸プロプラノロール、塩酸アルプレノロール等)、抗アレルギー剤(フマル酸ケトチフェン、塩酸アゼラスチン等)、鎮量剤(メシル酸ベタヒスチン、塩酸ジフェニドール等)、セロトニン受容体拮抗制吐剤、麻薬系の鎮痛剤(硫酸モルヒネ、クエン酸フェンタニル等)が挙げられる。

なおこれらの薬剤は単独で用いても2種類以上併用してもよく、無機塩あるいは有機塩のいずれの形態の薬物も当然含まれる。また、薬物は貼付製剤としての十分な透過量及び発赤等の皮膚への刺激性等を考慮して、粘着層の組成全体の重量に基づいて、0.1~20重量%の量で配合されることができる。

本発明の貼付製剤の粘着層には吸収促進剤を含有させてもよく、使用され得る吸収促進剤としては、従来皮膚での吸収促進作用が認められている化合物のいずれでもよく、例えば炭素鎖数6~20の脂肪酸、脂肪アルコール、脂肪酸エステルまたはエーテル類、芳香族系有機酸、芳香族系アルコール、芳香族系有機酸エステルまたはエーテル(以上は飽和、不飽和のいずれでもよく、また、環状、直鎖状分枝状のいずれでもよい)、さらに、乳酸エステル類、酢酸エステル類、モノテルペン系化合物、セスキテルペン系化合物、エイゾン(Azone)、エイゾン(Azone)誘導体、グリセリン脂肪酸エステル類、ソルビタン脂肪酸エステル類(Span系)ポリソルベート系(Tween系)、ポリエチレングリコール脂肪酸エステル類、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油系(HCO系)、ショ糖脂肪酸エステル類等が挙げられる。

具体的にはカプリル酸、カプリン酸、カプロン酸、ラウリン酸、ミリスチン酸、パルミチン酸、ステアリン酸、オレイン酸、リノール酸、リノレン酸、ラウリルアルコール、ミリスチルアルコール、オレイルアルコール、セチルアルコール、ラウリン酸メチル、ミリスチン酸イソプロピル、ミリスチン酸ミリスチル、ミリスチン酸オクチルドデシル、パルミチン酸セチル、サリチル酸、サリチル酸メチル、サリチル酸グリコール、ケイ皮酸、ケイ皮酸メチル、クレゾール、乳酸セチル、酢酸エチル、酢酸プロピル、ゲラニオール、チモール、オイゲノール、テルピネオール、1-メントール、ボルネオロール、d-リモネン、イソオイゲノール、イソボルネオール、ネロール、d1-カンフル、グリセリンモノラウレート、グリセリンモノオレエート、ソルビタンモノラウレート、ショ糖モノラウレート、



ポリソルベート 20、プロピレングリコール、ポリエチレングリコールモノラウレート、ポリエチレングリコールモノステアレート、HCO-60、1-[2-(デシルチオ)エチル]アザシクロペンタン-2-オン(以下、「ピロチオデカン」と略記する。)が好ましく、特にラウリルアルコール、1-メントール、プロピレングリコール、ピロチオデカンが好ましい。

このような吸収促進剤は、貼付製剤としての十分な透過性及び発赤、浮腫等の皮膚への刺激性等を考慮して、粘着層の組成全体の重量に基づいて、0.01~20重量%であることが好ましく、さらに好ましくは、0.05~10重量%、とくに好ましくは、0.1~5重量%の量で配合されることができる。

本発明の貼付製剤の粘着層において使用される脂溶性の疎水性高分子としては、スチレン-イソプレン-スチレンブロック共重合体(以下、SISと略記する。)、イソプレンゴム、ポリイソブチレン(以下、PIBと略記する。)、スチレン-ブタジエン-スチレンブロック共重合体(以下、SBSと略記する。)、スチレン-ブタジエンゴム(以下、SBRと略記する。)アクリル系ポリマー(2-エチルヘキシルアクリレート、酢酸ビニル、メタクリレート、メトキシエチルアクリレート、アクリル酸の少なくとも2種の共重合体)を挙げることができる。とくにSIS、PIBもしくは2種のブレンドおよびアクリル系ポリマーが好ましい。

このような疎水性高分子の粘着層の組成全体の重量に基づく配合量は、粘着剤層の形成及び十分な透過性を考慮して、SIS、PIB等では、10~60重量%、好ましくは15~50重量%、さらに好ましくは18~40重量%の量であることができる。同様にアクリル系ポリマーでは、10~98重量%、好ましくは20~98重量%、さらに好ましくは30~98重量%の量であることができる。

本発明の貼付製剤の粘着層において使用される粘着付与樹脂としては、ロジン誘導体(例えば、ロジン、ロジンのグリセリンエステル、水添ロジン、水添ロジンのグリセリンエステル、ロジンのペンタエリスツールエステル等)、脂環族飽和炭化水素樹脂、脂肪族系炭化水素樹脂、テルペン樹脂、マレイン酸レジン等が挙げられる。特に水添ロジンのグリセリンエステル、脂環族飽和炭化水素樹脂、脂肪族系炭化水素樹脂、テルペン樹脂が好ましい。

このような粘着付与樹脂の粘着層の組成全体に基づく配合量は、貼付製剤とし





ての十分な粘着力及び剥離時の皮膚への刺激性を考慮して、10～70重量%、好ましくは15～60重量%、さらに好ましくは20～50重量%であることができる。

本発明の貼付製剤の粘着層の可塑剤としては、石油系オイル（例えば、パラフィン系プロセスオイル、ナフテン系プロセスオイル、芳香族系プロセスオイル等）、スクワラン、スクワレン、植物系オイル（例えば、オリーブ油、ツバキ油、ひまし油、トール油、ラッカセイ油）、二塩基酸エステル（例えば、ジブチルフタレート、ジオクチルフタレート等）、液状ゴム（例えば、ポリブテン、液状イソプレンゴム）、ジエチレングリコール、ポリエチレングリコール、サリチル酸グリコール、プロピレングリコール、ジプロピレングリコール、クロタミトン等が挙げられる。特に流動パラフィン、液状ポリブテン、サリチル酸グリコール、クロタミトンが好ましい。

このような可塑剤の粘着層の組成全体に基づく配合量は、十分な透過性及び貼付製剤としての十分な凝集力の維持を考慮して、10～70重量%、好ましくは15～60重量%、さらに好ましくは20～50重量%であることができる。

また、必要に応じて、抗酸化剤、充填剤、架橋剤、防腐剤、紫外線吸収剤を用いることができ、抗酸化剤としては、トコフェロール及びこれらのエステル誘導体、アスコルビン酸、アスコルビン酸ステアリン酸エステル、ノルジヒトログアヤレチン酸、ジブチルヒドロキシトルエン（BHT）、ブチルヒドロキシアニソール等が望ましい。充填剤としては、炭酸カルシウム、炭酸マグネシウム、ケイ酸塩（例えば、ケイ酸アルミニウム、ケイ酸マグネシウム等）、ケイ酸、硫酸バリウム、硫酸カルシウム、亜鉛酸カルシウム、酸化亜鉛、酸化チタン等が望ましい。架橋剤としては、アミノ樹脂、フェノール樹脂、エポキシ樹脂、アルキド樹脂、不飽和ポリエステル等の熱硬化性樹脂、イソシアネート化合物、ブロックイソシアネート化合物、有機系架橋剤、金属または金属化合物等の無機系架橋剤が望ましい。防腐剤としては、パラオキシ安息香酸エチル、パラオキシ安息香酸プロピル、パラオキシ安息香酸ブチル等が望ましい。紫外線吸収剤としては、p-アミノ安息香酸誘導体、アントラニル酸誘導体、サリチル酸誘導体、クマリン誘導体、アミノ酸系化合物、イミダゾリン誘導体、ピリミジン誘導体、ジオキサン誘導体



等が望ましい。

このような抗酸化剤、充填剤、架橋剤、防腐剤、紫外線吸収剤は、合計で、貼付製剤の粘着層の組成全体の重量に基づいて、好ましくは10重量%以下、さらに好ましくは5重量%以下、とくに好ましくは2重量%以下の量で配合されることができる。

このような組成を有する粘着層は、いずれの方法によっても製造されることができる。例えば、薬物を含む基剤組成を熱融解させ、離型紙又は支持体に塗工後、支持体又は離型紙と張り合わせて本剤を得る。また、薬物を含む基剤成分をトルエン、ヘキサン、酢酸エチル等の溶媒に溶解させ、離型紙又は支持体上に伸展して溶剤を乾燥除去後、支持体あるいは離型紙と張り合わせ本剤を得る。

また、本発明の貼付製剤は、粘着層が、有機酸塩と薬物を含む上記のような組成であれば、その他の構成や各構成部分の素材は、いずれの種類のものであってもよい。

例えば、本発明の貼付製剤は、上記粘着層の他、それを支持する支持体層及び粘着層上に設けられる離型紙層からなることができる。

支持体層は、伸縮性または非伸縮性の支持体を用いることができる。例えば布、不織布、ポリウレタン、ポリエステル、ポリ酢酸ビニル、ポリ塩化ビニリデン、ポリエチレン、ポリエチレンテレフタレート、アルミニウムシート等、又はそれらの複合素材から選択される。

### 実施例

以下、本発明の実施例を示して、本発明をさらに具体的に説明するが、本発明はこれらの実施例に限定されるものではなく、本発明の技術的思想を逸脱しない範囲での種々の変更が可能である。尚、実施例において、「%」は、全て重量%を意味するものとする。

#### (実施例1)

スチレン-イソプレン-スチレンブロックコポリマー 24.0%

(S I S)



脂環族飽和炭化水素樹脂（アルコンP-100）	29.5%
流動パラフィン（クリストール352）	41.0%
ピロチオデカン	2.0%
酢酸ナトリウム	1.5%
フマル酸ケトチフェン	1.5%
ブチルヒドロキシトルエン [BHT（ヨシノックス）]	0.5%
全量	100.0%

予め、ジェットミルにて粉碎した酢酸ナトリウム（平均粒子径  $7\mu\text{m}$ ）を用い、含有する高分子を熱融解させ、離型紙上に塗工後、支持体と張り合わせて本発明のマトリックス貼付製剤を得た。

（実施例2）

予め、乳鉢にて粉碎した酢酸ナトリウム（平均粒子径  $43\mu\text{m}$ ）を用い、他の成分および試作工程は実施例1と同じとした。

（実施例3）

予め、乳鉢にて粉碎した酢酸ナトリウム（平均粒子径  $91\mu\text{m}$ ）を用い、他の成分および試作工程は実施例1と同じとした。

（実施例4）

SIS	22.5%
脂環族飽和炭化水素樹脂（アルコンP-85）	27.5%
流動パラフィン	32.0%
ラウリルアルコール	5.0%
酢酸ナトリウム	5.0%
塩酸リドカイン	7.5%
BHT	0.5%
全量	100.0%

予め、乳鉢にて粉碎した酢酸ナトリウム（平均粒子径  $43\mu\text{m}$ ）を用い、含有する高分子を熱融解させ、離型紙上に塗工後、支持体と張り合わせて本発明のマ



トリックス貼付製剤を得た。

(実施例5)

S I S	1 5 . 5 %
ポリイソブチレン (P I B)	6 . 5 %
脂環族飽和炭化水素樹脂 (アルコン P - 1 0 0)	3 3 . 0 %
流動パラフィン	3 1 . 5 %
クロタミトン	5 . 0 %
酢酸ナトリウム	3 . 0 %
塩酸オキシブチニン	5 . 0 %
B H T	0 . 5 %
全量	1 0 0 . 0 %

予め、乳鉢にて粉碎した酢酸ナトリウム（平均粒子径  $4.3 \mu\text{m}$ ）を用い、含有する高分子を熱融解させ、離型紙上に塗工後、支持体と張り合わせて本発明のマトリックス貼付製剤を得た。

(実施例6)

S I S	2 6 . 0 %
水添ロジンエステル	3 5 . 0 %
流動パラフィン	2 8 . 6 %
クロタミトン	5 . 0 %
ピロチオデカン	3 . 0 %
酢酸ナトリウム	0 . 4 %
塩酸チザニジン	1 . 5 %
B H T	0 . 5 %
全量	1 0 0 . 0 %

予め、ジェットミルにて粉碎した酢酸ナトリウム（平均粒子径  $7 \mu\text{m}$ ）を含む全ての組成をトルエンに含有溶解させ、離型紙上に塗工後溶剤を乾燥除去し、支持体と張り合わせて本発明のマトリックス貼付製剤を得た。





(実施例 7)

予め、乳鉢にて粉碎した酢酸ナトリウム（平均粒子径  $4.3 \mu\text{m}$ ）を用い、他の成分および試作工程は実施例 6 と同じとした。

(実施例 8)

予め、乳鉢にて粉碎した酢酸ナトリウム（平均粒子径  $9.1 \mu\text{m}$ ）を用い、他の成分および試作工程は実施例 6 と同じとした。

(実施例 9)

PIB	28.5%
ロジンエステル	29.5%
流動パラフィン	33.5%
1-メントール	3.0%
酢酸ナトリウム	2.0%
メシル酸プリジノール	3.0%
BHT	0.5%
全量	100.0%

予め、ジェットミルにて粉碎した酢酸ナトリウム（平均粒子径  $7 \mu\text{m}$ ）を含む全ての組成をトルエンに含有溶解させ、離型紙上に塗工後溶剤を乾燥除去し、支持体と張り合わせて本発明のマトリックス貼付製剤を得た。

(実施例 10)

SIS	20.5%
PIB	5.5%
テルペン樹脂 (YSレジン Px1000)	21.0%
流動パラフィン	44.0%
プロピレングリコール	2.5%
酢酸ナトリウム	3.0%
塩酸ツロブテロール	3.0%
BHT	0.5%
全量	100.0%



予め、乳鉢にて粉碎した酢酸ナトリウム（平均粒子径 $91\mu\text{m}$ ）を含む全ての組成をトルエンに含有溶解させ、離型紙上に塗工後溶剤を乾燥除去し、支持体と張り合わせて本発明のマトリックス貼付製剤を得た。

（実施例 1 1）

S I S	24.0%
脂環族飽和炭化水素樹脂（アルコン P-100）	30.0%
流動パラフィン	38.0%
ピロチオデカン	3.0%
酢酸ナトリウム	1.5%
クエン酸フェンタニル	3.0%
BHT	0.5%
全量	100.0%

上記成分中、全ての粉体成分（酢酸ナトリウム、クエン酸フェンタニル）を流動パラフィンに含有させマイクロスにより粉碎し、粉体の平均粒子径を $10\mu\text{m}$ 以下とした。これとその他全ての組成をトルエンに含有溶解させ、離型紙上に塗工後溶剤を乾燥除去し、支持体と張り合わせて本発明のマトリックス貼付製剤を得た。

（実施例 1 2）

予め、乳鉢にて粉碎した酢酸ナトリウム（平均粒子径 $43\mu\text{m}$ ）を用い、他の成分は実施例 1 1 と同じとし、粉碎機能を持たない攪拌機を用いて製剤を作成した。

（実施例 1 3）

予め、乳鉢にて粉碎した酢酸ナトリウム（平均粒子径 $91\mu\text{m}$ ）を用い、他の成分は実施例 1 1 と同じとし、粉碎機能を持たない攪拌機を用いて製剤を作成した。

（実施例 1 4）

S I S	21.0%
-------	-------



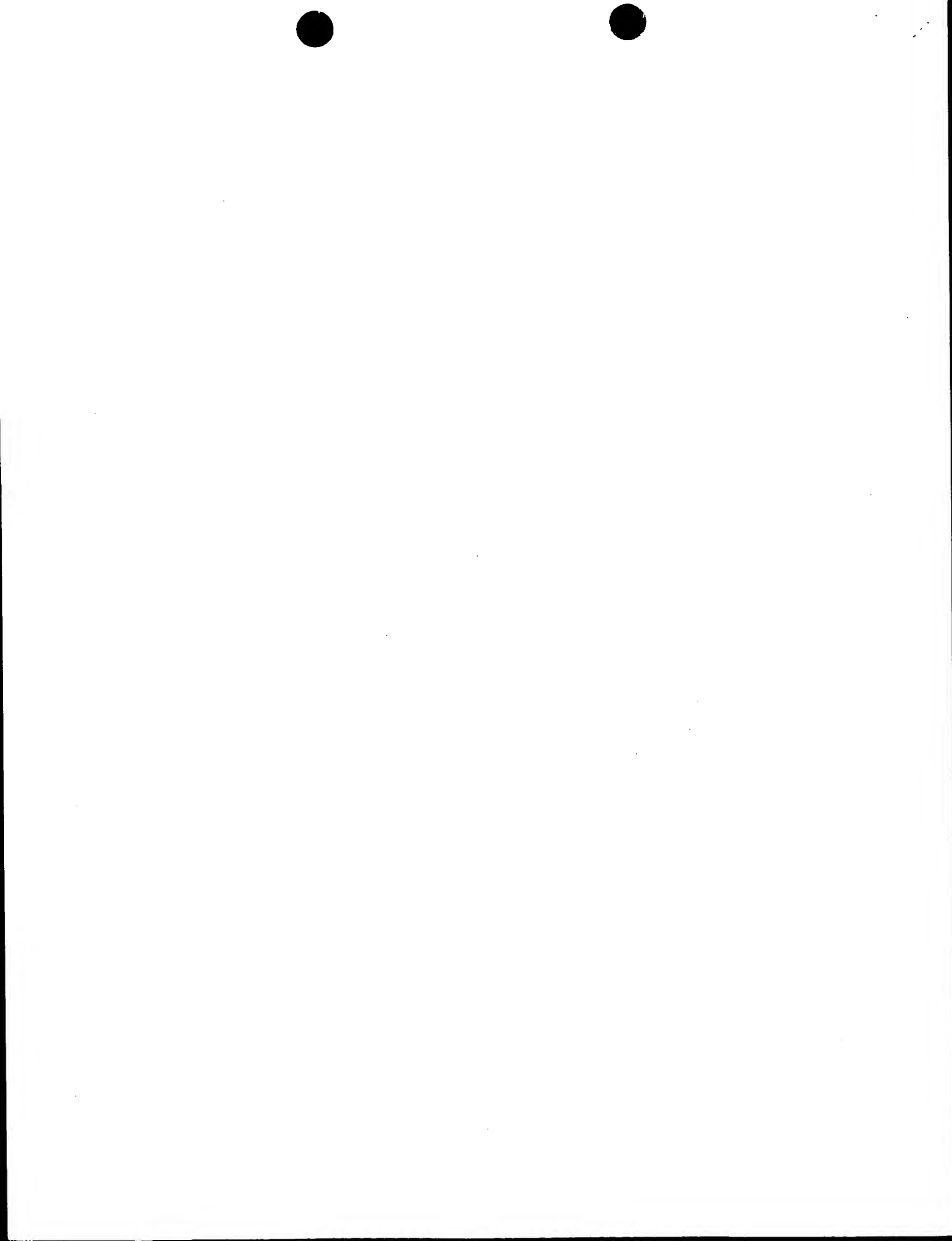
P I B	9. 5 %
脂肪族系炭化水素樹脂 (クイントンB 1 7 0)	2 5. 0 %
ポリブテン	5. 5 %
流動パラフィン	2 8. 5 %
プロピレングリコール	3. 0 %
酢酸ナトリウム	2. 0 %
塩酸プロプラノロール	5. 0 %
B H T	0. 5 %
全量	1 0 0. 0 %

上記成分中、全ての粉体成分（酢酸ナトリウム、塩酸プロプラノロール）を流動パラフィンに含有させマイクロスにより粉砕し、粉体の平均粒子径を50  $\mu$ m以下とした。これとその他全ての組成をトルエンに含有溶解させ、離型紙上に塗工後溶剤を乾燥除去し、支持体と張り合わせて本発明のマトリックス貼付製剤を得た。

(実施例 1 5)

S I S	1 8. 0 %
P I B	6. 0 %
脂環族飽和炭化水素樹脂 (アルコンP-1 0 0)	3 1. 5 %
流動パラフィン	3 0. 5 %
ラウリルアルコール	5. 0 %
酢酸ナトリウム	5. 0 %
塩酸アゼラスチン	3. 5 %
B H T	0. 5 %
全量	1 0 0. 0 %

上記成分中、全ての粉体成分（酢酸ナトリウム、塩酸アゼラスチン）を流動パラフィンに含有させマイクロスにより粉砕し、粉体の平均粒子径を100  $\mu$ m以下とした。これとその他全ての組成をトルエンに含有溶解させ、離型紙上に塗工



後溶剤を乾燥除去し、支持体と張り合わせて本発明のマトリックス貼付製剤を得た。

(実施例 16)

アクリル系ポリマー (ニッセツPE-300 : 日本カーバイト工業製)

92.0%

架橋剤 (ニッセツCK-100 : 日本カーバイト工業製)

0.5%

1-メントール 3.0%

酢酸ナトリウム 1.5%

クエン酸フェンタニル 3.0%

---

全量 100.0%

上記成分中、ピロチオデカン、クエン酸フェンタニルおよび予めジェットミルにて粉碎した酢酸ナトリウム (平均粒子径  $7\mu\text{m}$ ) をエタノールに加え、室温で攪拌溶解させた後、アクリル系ポリマーの酢酸エチル溶液および架橋剤を添加して攪拌し、離型紙上に塗工後加熱架橋させ、支持体と張り合わせて本発明のマトリックス貼付製剤を得た。

比較例

(比較例 1)

未粉碎の酢酸ナトリウム (平均粒子径  $535\mu\text{m}$ ) を用い、他の成分および試作工程は実施例 1 と同じとした。

(比較例 2)

未粉碎の酢酸ナトリウム (平均粒子径  $535\mu\text{m}$ ) を用い、他の成分および試作工程は実施例 4 と同じとした。

(比較例 3)

未粉碎の酢酸ナトリウム (平均粒子径  $535\mu\text{m}$ ) を用い、他の成分および試作工程は実施例 5 と同じとした。

(比較例 4)





予め、乳鉢にて粉碎した酢酸ナトリウム（平均粒子径  $200\ \mu\text{m}$ ）を用い、他の成分および試作工程は実施例 6 と同じとした。

（比較例 5）

未粉碎の酢酸ナトリウム（平均粒子径  $535\ \mu\text{m}$ ）を用い、他の成分および試作工程は実施例 6 と同じとした。

（比較例 6）

未粉碎の酢酸ナトリウム（平均粒子径  $535\ \mu\text{m}$ ）を用い、他の成分および試作工程は実施例 9 と同じとした。

（比較例 7）

未粉碎の酢酸ナトリウム（平均粒子径  $535\ \mu\text{m}$ ）を用い、他の成分および試作工程は実施例 10 と同じとした。

（比較例 8）

予め、乳鉢にて粉碎した酢酸ナトリウム（平均粒子径  $139\ \mu\text{m}$ ）を用い、他の成分は実施例 11 と同じとし、粉碎機能を持たない攪拌機を用いて製剤を作成した。

（比較例 9）

未粉碎の酢酸ナトリウム（平均粒子径  $535\ \mu\text{m}$ ）を用い、他の成分は実施例 11 と同じとし、粉碎機能を持たない攪拌機を用いて製剤を作成した。

（比較例 10）

未粉碎の酢酸ナトリウム（平均粒子径  $535\ \mu\text{m}$ ）を用い、他の成分は実施例 14 と同じとし、粉碎機能を持たない攪拌機を用いて製剤を作成した。

（比較例 11）

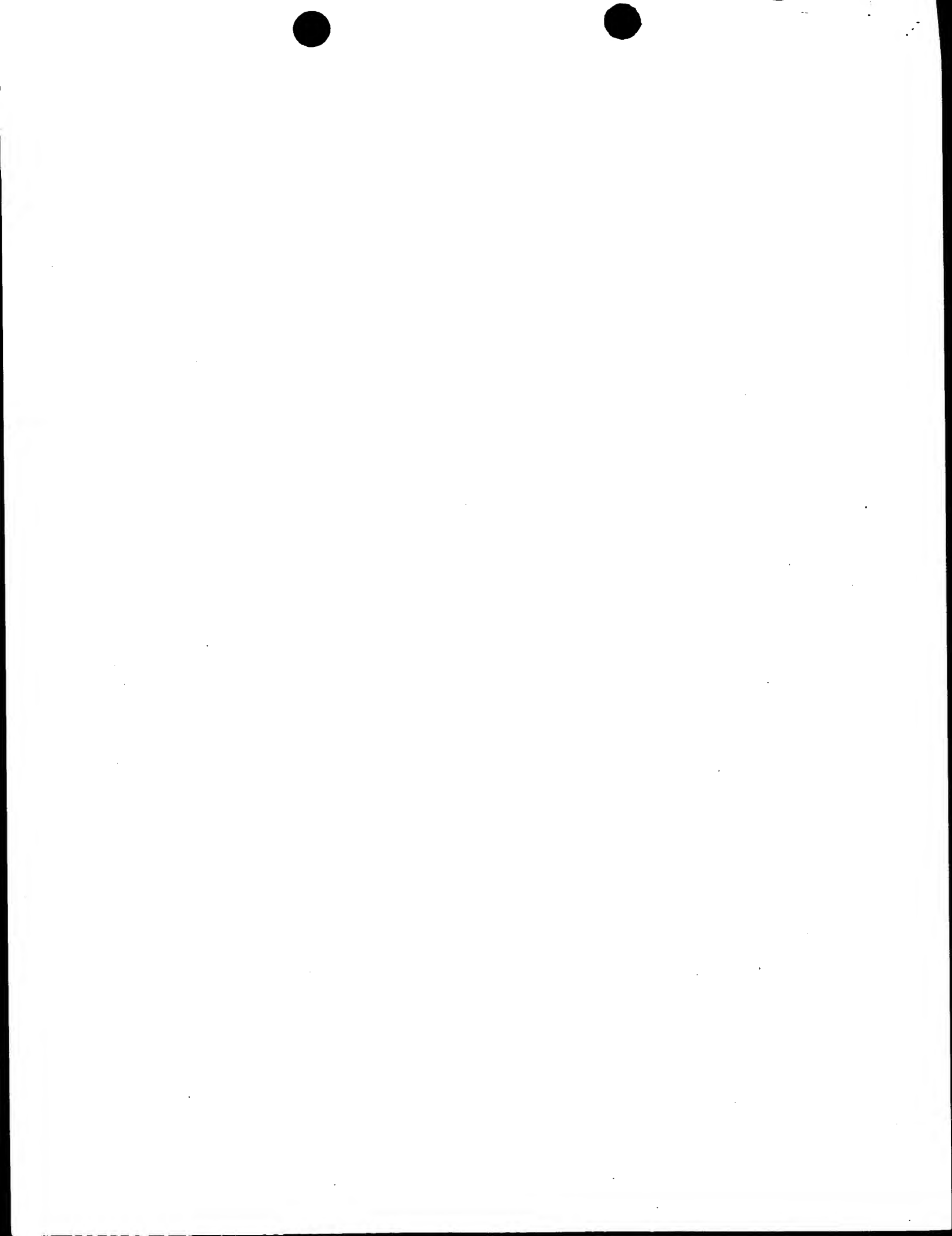
未粉碎の酢酸ナトリウム（平均粒子径  $535\ \mu\text{m}$ ）を用い、他の成分は実施例 15 と同じとし、粉碎機能を持たない攪拌機を用いて製剤を作成した。

（比較例 12）

未粉碎の酢酸ナトリウム（平均粒子径  $535\ \mu\text{m}$ ）を用い、他の成分および試作工程は実施例 16 と同じとした。

〈ヘアレスマウス皮膚透過試験〉

ヘアレスマウス背部皮膚を剥離し、真皮側をレセプター層側にし、 $37^\circ\text{C}$ の温



水を外周部に循環させたフロースルーセル ( $5 \text{ cm}^2$ ) に装着した。角質層側に実施例 1～3、6～8 及び 11～13 並びに比較例 1、4、5、8 及び 9 において得られた貼付製剤を塗布し、レセプター層に生理食塩水を用い、 $5 \text{ ml} / \text{時間}$  ( $\text{hr}$ ) の速さで 1 時間毎 (または 2 時間毎) に 12 時間 (または 18 時間、24 時間) までサンプリングを行った。各時間毎に得られたレシーバー溶液は、流量を正確に測り、高速液体クロマトグラフ法により薬物濃度を測定し、1 時間当たりの透過速度を算出し、下記式に従って皮膚透過速度を決定した。

$$\text{皮膚透過速度 } (\mu \text{ g} / \text{cm}^2 / \text{hr}) = \frac{\{\text{サンプル濃度 } (\mu \text{ g} / \text{ml}) \times \text{流量 } (\text{ml})\}}{\text{製剤の適用面積 } (\text{cm}^2)}$$

#### 産業上の利用可能性

本発明の貼付製剤によれば、薬物が、皮膚を介して循環血中に効率よく吸収されることができる。また、経口投与の場合に見られる消化器系の副作用や急激な血中濃度の上昇に伴って起こり得る中枢系の副作用も回避することができる。さらに、皮膚に対する刺激性が著しく低い。従って経皮適用を目的とする外用製剤としてとくに有効である。



## 請 求 の 範 囲

1. 塩基性薬物塩および粉体平均粒子径が $0.1 \sim 100 \mu\text{m}$ である、有機酸塩を含んでなる貼付製剤。
2. 有機酸塩の粉体平均粒子径が $0.1 \sim 10 \mu\text{m}$ である、請求項1記載の貼付製剤。
3. 有機酸塩 $0.01 \sim 15$ 重量%を含んでなる、請求項1又は2に記載の貼付製剤。
4. 塩基性薬物 $0.1 \sim 20$ 重量%を含んでなる、請求項1又は2に記載の貼付製剤。
5. 有機酸塩が酢酸塩であることを特徴とする、請求項1～3のいずれかに記載の貼付製剤。
6. 有機酸塩が酢酸ナトリウムであることを特徴とする、請求項5に記載の貼付製剤。



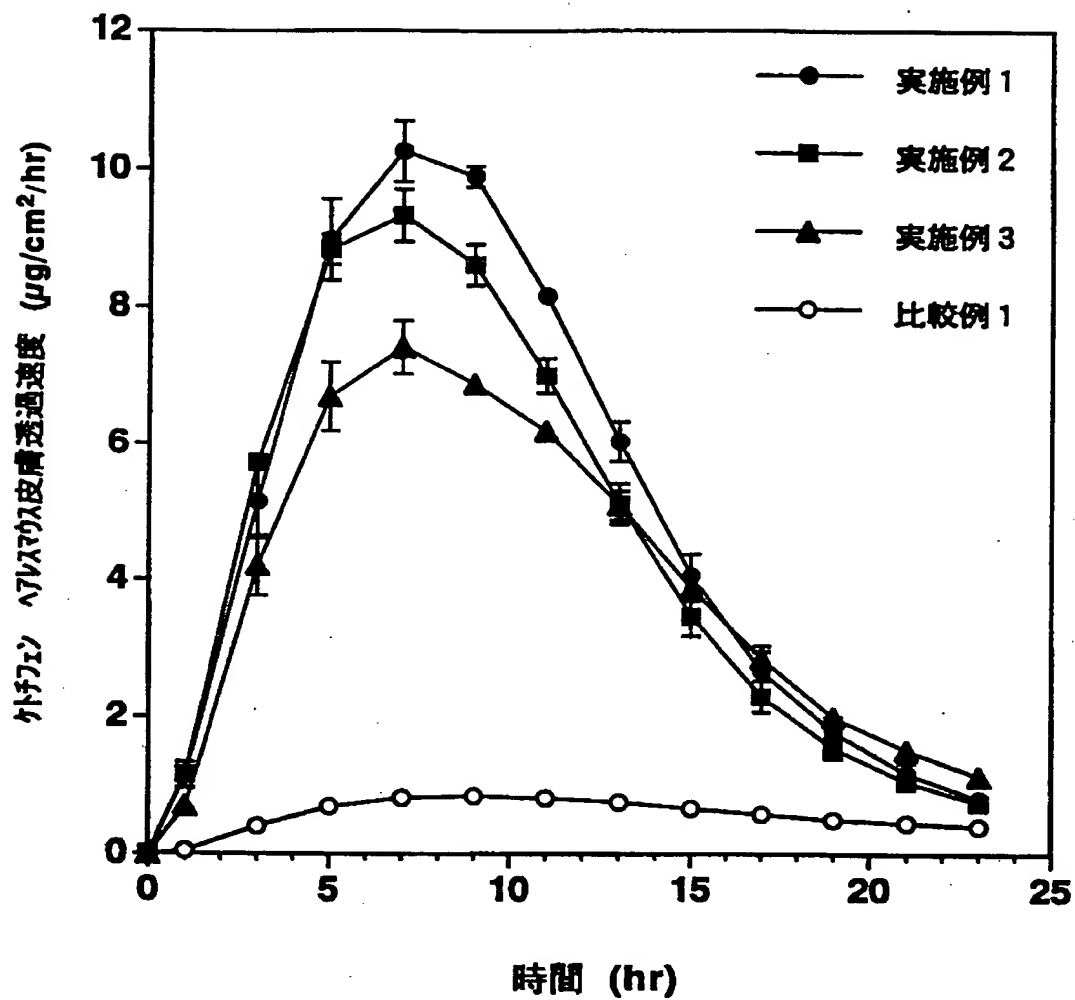
## 要 約 書

生理活性物質の経皮吸収性を高めた貼付製剤、とくに塩基性薬物塩および粉体平均粒子径が $0.1 \sim 100 \mu\text{m}$ である有機酸塩を含んでなるマトリックス貼付製剤を提供する。





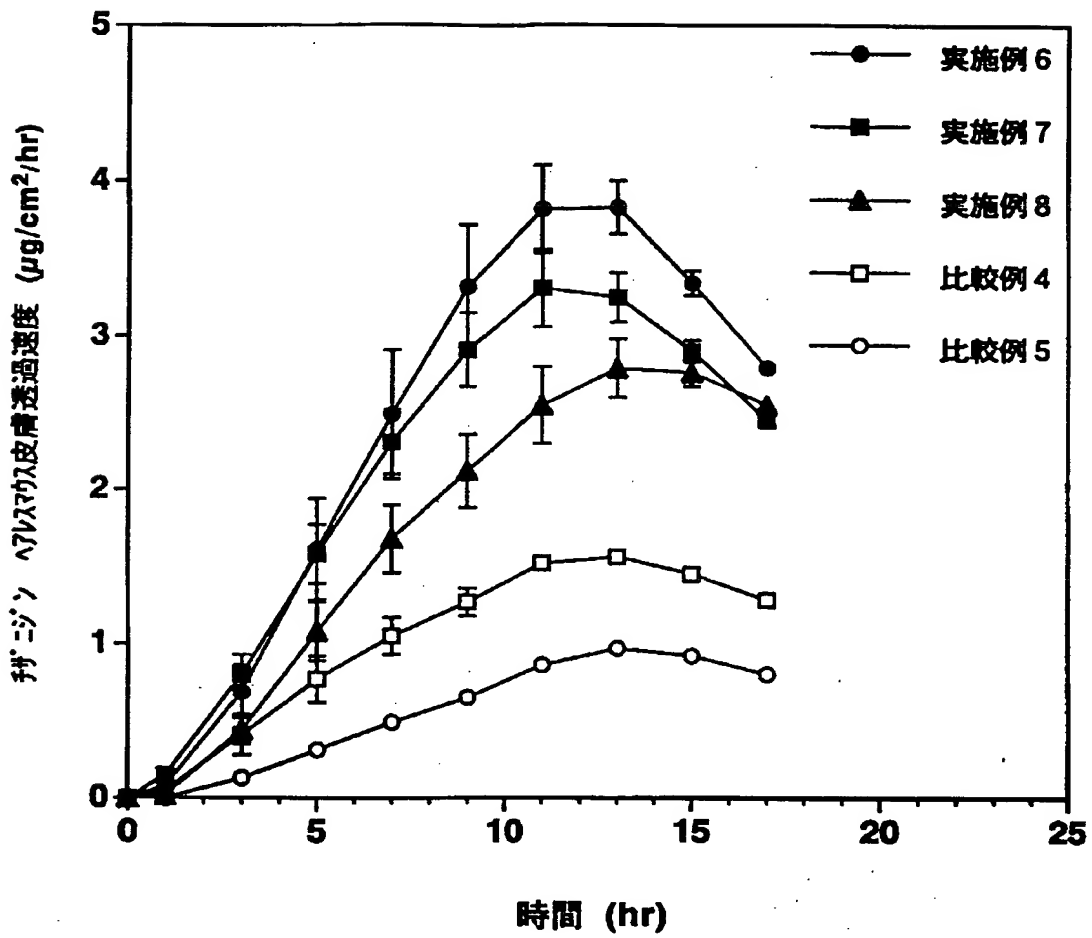
図 1



サリチル酸の透皮透過に及ぼす粉体成分粉砕の影響



図 2



塩酸ザニジンのハリス Maus 皮膚透過に及ぼす粉体成分粉碎の影響

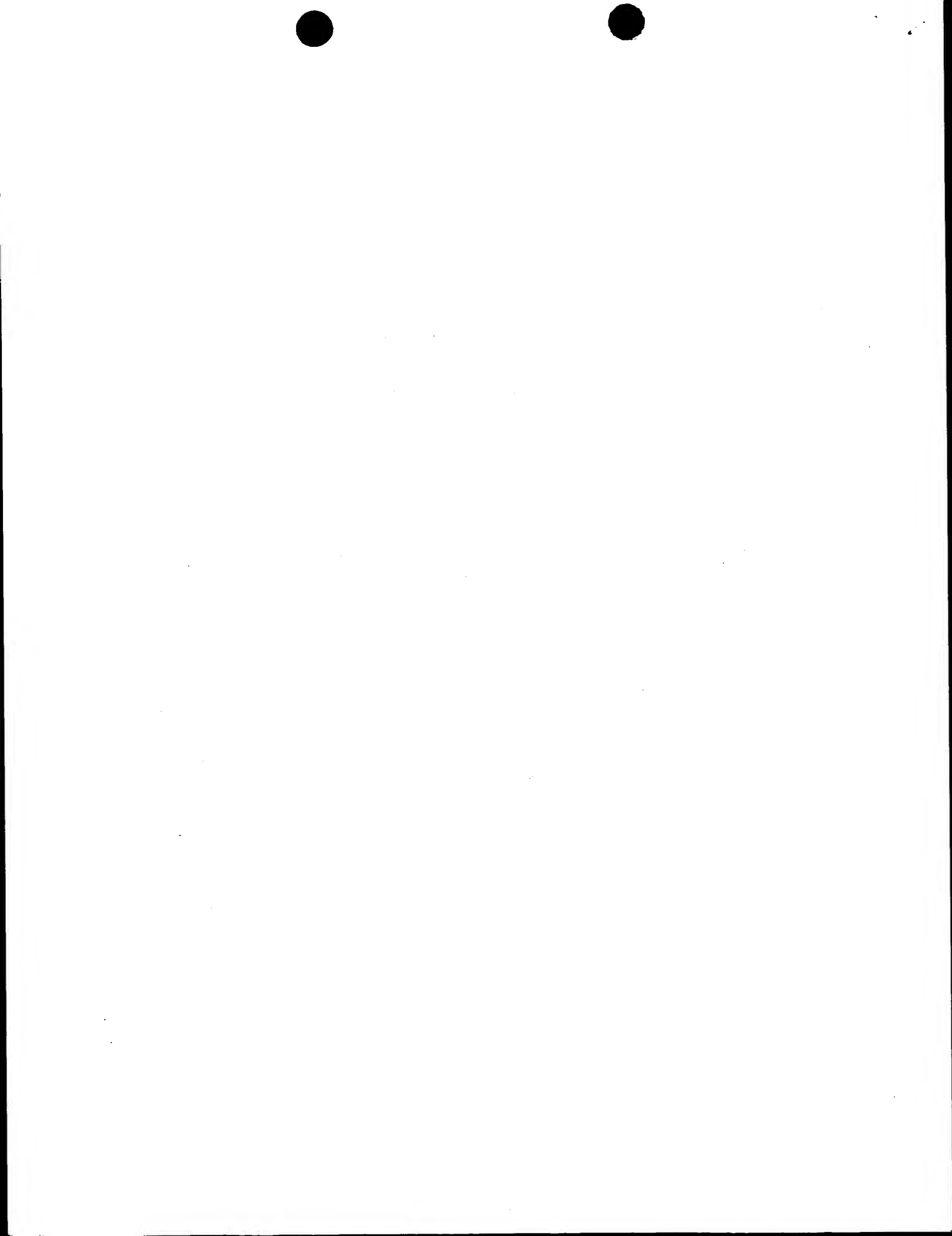
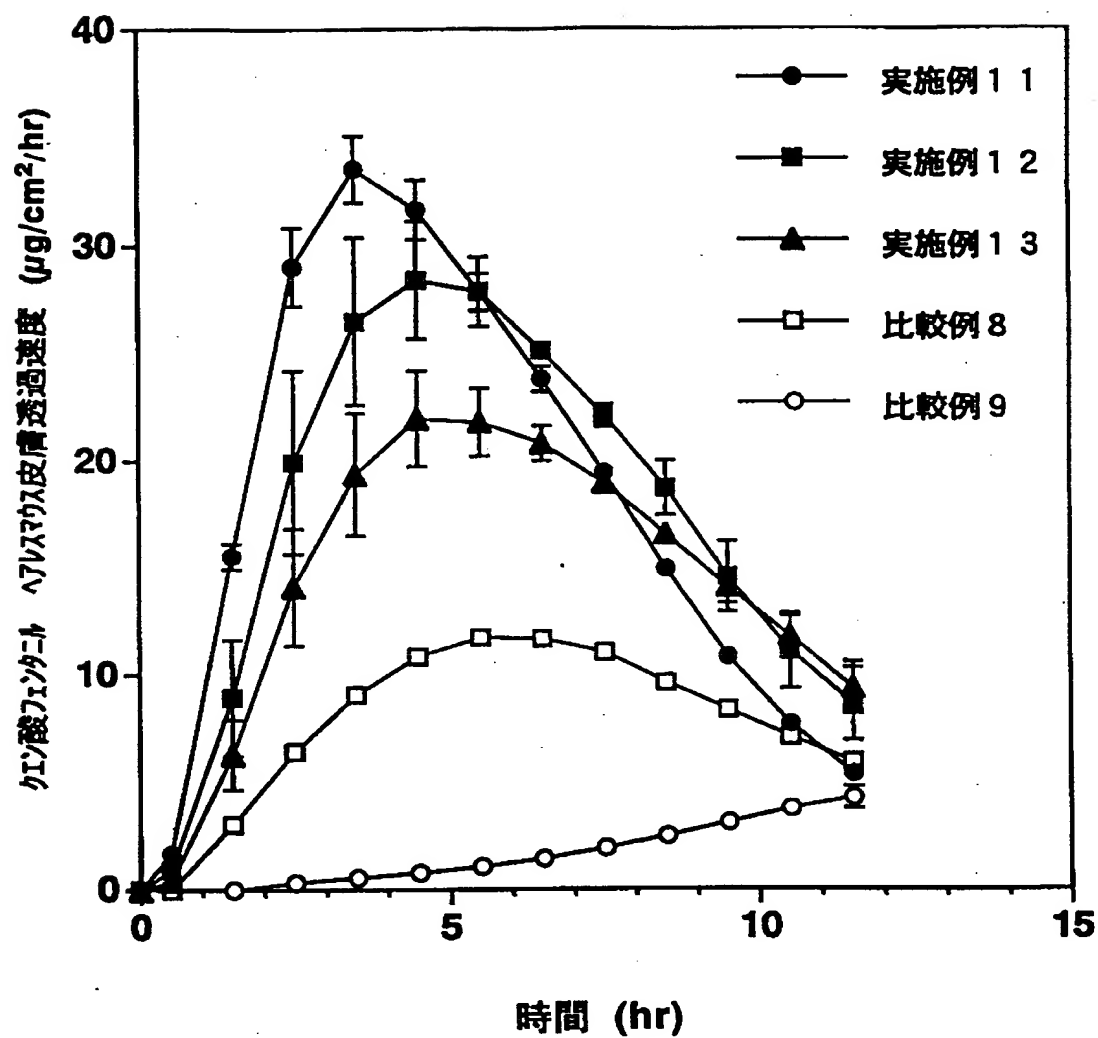


図 3



ベンズ酸フェニタールのヘアレスマウス皮膚透過に及ぼす粉体平均粒子径の影響

